

Université de Montréal

Changements corticaux et sous-corticaux des événements du sommeil lent au
cours du vieillissement

par

Nicolas Martin

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
PhD en psychologie – Recherche et Intervention
option psychologie clinique

31 août 2015

© Nicolas Martin, 2015

RÉSUMÉ

Les avancées techniques et méthodologiques de la neuroscience ont permis de caractériser le sommeil comme un état actif et dynamique où des événements neuronaux cohésifs organisent les fonctions cérébrales. Les fuseaux de sommeil et les ondes lentes sont les marqueurs électroencéphalographiques de ces événements, et la mesure de leurs paramètres reflète et nuance les interactions neuronales à l'œuvre pendant le sommeil lent. Considérant leur implication dans les fonctions hypniques et cognitives, les événements du sommeil lent sont particulièrement pertinents à l'étude du vieillissement, où l'intégrité de ces fonctions est mise au défi. Le vieillissement normal s'accompagne non seulement de réductions importantes des paramètres composant les événements du sommeil lent, mais aussi de modifications précises de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du cerveau. Récemment, les études ont souligné la régulation locale des événements du sommeil lent, dont l'évolution avec l'âge demeure toutefois peu explorée. Le présent ouvrage se propose de documenter les liens unissant la neurophysiologie du sommeil, le vieillissement normal et l'activité régionale du cerveau par l'évaluation topographique et hémodynamique des événements du sommeil lent au cours du vieillissement. Dans une première étude, la densité, la durée, l'amplitude et la fréquence des fuseaux de sommeil ont été évaluées chez trois groupes d'âge au moyen de l'analyse topographique et paramétrique de l'électroencéphalogramme. Dans une seconde étude, les variations hémodynamiques associées à l'occurrence et modulées par l'amplitude des ondes lentes ont été évaluées chez deux groupes d'âge au moyen de l'électroencéphalographie combinée à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Globalement, les résultats obtenus ont indiqué : 1) une dichotomie des aires corticales antérieures et postérieures quant aux effets d'âge sur les paramètres des fuseaux de sommeil; 2) des variations de la réponse hémodynamique associées aux ondes lentes dans une diversité de régions corticales et sous-corticales chez les personnes âgées. Ces résultats suggèrent la réorganisation fonctionnelle de l'activité neuronale en sommeil lent à travers l'âge

adulte, soulignent l'utilité et la sensibilité des événements du sommeil lent comme marqueurs de vieillissement cérébral, et encouragent la recherche sur l'évolution des mécanismes de plasticité synaptique, de récupération cellulaire et de consolidation du sommeil avec l'âge.

Mots clés : EEG; IRMf; sommeil lent; fuseau de sommeil; onde lente; vieillissement.

ABSTRACT

As demonstrated by recent advancements in the field of neuroscience, sleep is an active and dynamic state in which cohesive neural oscillations organize brain functions. Sleep spindles and slow waves are hallmarks of non-rapid eye movement (NREM) sleep and are used as markers on the electroencephalogram to characterize the underlying neural activity. Because of their implication in sleep and cognitive processes, these oscillations are particularly relevant in aging research, as functional challenges to sleep and memory are well known among this population. Normal aging not only reduces the characteristics of NREM sleep oscillations, but it also modifies anatomical and functional measures of brain integrity. Local regulation of NREM sleep oscillations have recently been described, yet few evidence is currently available on this process in aging. The present work aims to characterize the relationship between sleep neurophysiology, normal aging and regional brain activity with the assessment of the topography and hemodynamics of NREM sleep oscillations throughout adulthood. In a first study, sleep spindle density, duration, amplitude and frequency will be assessed in three age groups in relation to brain topography using electroencephalography. In a second study, hemodynamic responses to slow wave events and their modulation by amplitude will be assessed in two age groups using electroencephalography combined with functional magnetic resonance imaging. Our results can be summarized as follows: 1) age effects on sleep spindle characteristics showed an intriguing dichotomy between anterior and posterior cortical areas; 2) hemodynamic variations related to slow waves were observed in a wide array of cortical and subcortical regions in older individuals. These results suggest the functional reorganization of neural activity during NREM sleep throughout adulthood, support NREM sleep oscillations as useful and sensible biomarkers of brain aging, and promote further research on age-related changes in synaptic plasticity, cell restoration and sleep maintenance

Keywords : EEG; fMRI; NREM sleep; sleep spindle; slow wave; aging.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT.....	III
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
AVANT-PROPOS	XI
 CHAPITRE I : INTRODUCTION	 1
1. Le sommeil.....	2
1.1 La mesure du sommeil.....	2
1.2 La neurophysiologie du sommeil.....	3
1.3 Les événements du sommeil lent	5
1.4 Le rôle fonctionnel des événements du sommeil lent.....	9
2. Le vieillissement	13
2.1 Le sommeil et le vieillissement.....	13
2.2 Le cerveau et le vieillissement.....	15
2.3 La régulation locale du cerveau en sommeil et vieillissement	17
3. Objectifs et hypothèses	19
 CHAPITRE II : EXPÉRIMENTATIONS	 21
Article 1 : Topography of age-related changes in sleep spindles	22
Article 2 : Hemodynamics of sleep slow waves during recovery sleep in young and older humans	54
 CHAPITRE III : DISCUSSION GÉNÉRALE	 76
1. Interprétations neurophysiologiques	77
2. Considérations méthodologiques	83
3. Avancées, recommandations et conclusions.....	85
 RÉFÉRENCES.....	 88

LISTE DES TABLEAUX

ARTICLE 1 : TOPOGRAPHY OF AGE-RELATED CHANGES IN SLEEP SPINDLES22

Table 1.....	44
--------------	----

ARTICLE 2 : HEMODYNAMICS OF SLEEP SLOW WAVES DURING RECOVERY SLEEP

IN YOUNG AND OLDER HUMANS54

Table 1.....	71
--------------	----

Table 1.....	71
--------------	----

Table 2.....	72
--------------	----

Table 3.....	73
--------------	----

LISTE DES FIGURES

ARTICLE 1 : TOPOGRAPHY OF AGE-RELATED CHANGES IN SLEEP SPINDLES22

Figure 1	45
Figure 2	46
Figure 3	47
Figure 4	48
Figure 5	49
Supplementary figure 1	52
Supplementary figure 2	53

ARTICLE 2 : HEMODYNAMICS OF SLEEP SLOW WAVES DURING RECOVERY SLEEP

IN YOUNG AND OLDER HUMANS54

Figure 1	74
Figure 2	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AOL	Activité onde lente
CT	Corticothalamic
ECG	Electrocardiography
EEG	Électroencéphalographie; Electroencephalography
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FS	Fuseau de sommeil
Hz	Cycle par seconde; Hertz
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
N1	Premier stade du sommeil lent
N2	Sommeil lent léger
N3	Sommeil lent profond
nb/min	Nombre par minute de sommeil lent
NREM	Non-rapid eye movement
NREMP	Non-rapid eye movement sleep period
OL	Onde lente
PSG	Polysomnographic
PLT	Potentialisation à long terme
s	Seconde
SW	Slow wave
TC	Thalamocortical
TEP	Tomographie par émission de positrons
μV	Microvolt

REMERCIEMENTS

Le travail d'envergure ici présenté est l'accomplissement d'une multitude de petits réseaux de personnes, étendus sur un vaste environnement, qui ont su synchronisé leurs activités avec énergie et cohérence pour produire un tout unifié.

L'équipe du centre de recherches avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal m'a accueilli dans ses laboratoires et m'a initié à l'univers de la recherche et des neurosciences. Je remercie Joanie Roy, Maxime Maheu, Ariane Jacob-Lessard, Isabelle Viens, Annick Cartier, Hélène Vallières et Caroline Reinhardt pour les nuits blanches que nous avons partagées ou que vous m'avez généreusement épargnées. Je remercie Marjolaine Lafortune, Véronique Daneault, Rébecca Robillard, Catherine Lord, Zoran Sekerovic, Maude Bouchard et Jonathan Dubé pour votre chaleur et votre sincérité, c'était un privilège de vous compter parmi mes compagnons. Je remercie Hélène Blais, Benoît Adam, Sébastien Saucier, Jean Paquet, Gaétan Poirier et Régine Denesle pour votre patience et votre talent, vous êtes des piliers inestimables et indispensables au fonctionnement de nos projets. Enfin, un remerciement très particulier à Sonia Frenette, qui m'a encadré à mon arrivée au labo et qui m'a épaulé dans l'exécution de nos durs protocoles expérimentaux : merci pour ta polyvalence, ton dévouement et ton grand cœur. Ton accompagnement m'a touché et ne sera jamais oublié.

Les multiples collaborations essentielles à la réalisation de cet ouvrage m'ont amené à intégrer plusieurs autres milieux de recherche dont la richesse et l'ouverture m'ont été précieuses. Au centre de recherche en neuropsychologie et cognition, je remercie Manon Robert pour ton enthousiasme et ta passion dans nos efforts de développement méthodologiques. Au centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal, je remercie Marc Barakat, Stuart Fogel, Geneviève Albouy et Arnaud Boré pour votre expertise et votre support face aux innombrables pépins techniques que nous avons rencontrés. À l'unité de neuroimagerie fonctionnelle, je remercie André Cyr et Carolyn Hurst pour votre

flexibilité et votre gentillesse, vous avez grandement contribué à adoucir nos préoccupations les matins de scan. Au centre de recherche du cyclotron de Liège en Belgique, je remercie Pierre Maquet, Christophe Phillips, Gilles Vandewalle, Dorothée Feyers, Sarah Genon, Luca Matarazzo et Vincenzo Muto pour votre accueil exceptionnel et votre extraordinaire générosité, vous m’avez donné amitié, confiance, estime... et l’amour de la bière! Je remercie également nos collaborateurs des écoles d’ingénierie pour votre rigueur et vos points de vue éclairants, Jean-Marc Lina et Philippe Pouliot. Enfin, je te remercie tout particulièrement, Jonathan Godbout : tu t’es donné corps et âme pour relever nos défis méthodologiques d’apparence insurmontable, et tu as réussi. Je suis fier d’avoir pu compter sur ta persévérance, ton ardeur et ton ingéniosité; ton exploit remarquable mérite ma sincère gratitude et toute mon admiration.

Merci à mes proches qui m’ont soutenu tout au long de ce processus. À ma mère, merci de m’avoir inculqué l’assiduité aux études et encouragé à rechercher le meilleur de moi-même. À mon père, merci de m’avoir exprimé ta fierté et souligné les valeurs de respect et d’autonomie qui te sont chères. À mon meilleur ami Bart, merci d’être mon frère et mon confident, tu fais honneur à la devise de ton quartier d’enfance de manière inspirante, et tu fais une sacrée bonne job comme assistant-directeur-général de mon pool de hockey. Surtout, à l’amour de ma vie, merci d’être mon petit pwi, de prendre soin de moi, d’être patiente face à ma lenteur, d’endurer mes crises d’enfant, de me combler de ton affection, de me rappeler ce que je vaux, et de donner un sens à ce que je fais. Merci infiniment Anka.

Julie Carrier, tu mérites ton propre paragraphe. J’avais 22 ans quand j’ai choisi d’apprendre la recherche sous ta supervision. J’avais en aversion les sciences appliquées et les défis compliqués. J’étais déterminé à compléter mes études en peu de temps. J’étais bien plus passionné par la psychothérapie que par les neurosciences expérimentales. À 30 ans, l’ouvrage que je présente aujourd’hui est l’aboutissement de huit années de sciences appliquées, de défis compliqués et de neurosciences expérimentales.

Julie, je t'ai choisi parce que ta réputation te dépeignait comme une directrice humaine, juste, dévouée, brillante, soucieuse du bien-être de ses étudiants et consciente de leur valeur et de leur importance. Merci d'avoir été fidèle à ta réputation. Merci d'avoir confirmé que j'ai fais le bon choix. Merci de m'avoir aidé à repousser mes limites et à grandir comme personne. Merci pour les expériences déterminantes que tu m'as permis de vivre en laboratoire, en congrès et en stage. Merci d'avoir respecté mes intérêts cliniques et d'avoir vu en moi le psychologue clinicien que j'ai toujours voulu être. Tu es vraiment une femme exceptionnelle, unanimement appréciée, et je te dois toute ma reconnaissance. Continue d'être toi. Merci pour tout.

AVANT-PROPOS

L'espérance et la qualité de vie ont considérablement bénéficié des progrès de la médecine, de la technologie et de la recherche scientifique. La prévention, la sensibilisation et la promotion de la santé favorisent le vieillissement normal et optimal de la population générale, dans un effort pour préserver le plus longtemps possible les capacités humaines. Au cœur de ces efforts se trouve le sommeil, phénomène inéluctable et universel occupant près du tiers de la vie et remplissant des fonctions essentielles à la santé physique et mentale. Or, le sommeil évolue de façon importante au cours du vieillissement normal, suscitant plaintes, inconforts et préoccupations chez un bon nombre de personnes. Le présent ouvrage se propose d'aider à la compréhension de ce phénomène sous l'angle des neurosciences.

Dans un premier temps, l'état des connaissances neuroscientifiques sur le sommeil et le vieillissement sera exposé, avec une attention particulière aux méthodes employées par la recherche, aux processus organisateurs du fonctionnement cérébral, et au rôle fonctionnel des mécanismes étudiés. L'impact du vieillissement sur le sommeil, puis sur le cerveau, sera aussi précisé pour introduire l'objectif général de notre travail : la localisation spatiale des changements neuronaux du sommeil lent à travers l'âge adulte.

Deux études inédites seront ensuite présentées, chacune ayant comme objet d'étude l'un des deux événements neuronaux qui caractérisent l'activité cérébrale en sommeil lent : les fuseaux de sommeil et les ondes lentes. Alors que la première emploiera l'électroencéphalographie seule pour évaluer les changements topographiques des fuseaux de sommeil avec l'âge, la seconde combinera l'électroencéphalographie à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour identifier les changements hémodynamiques associées aux ondes lentes.

En dernier lieu, les résultats obtenus seront interprétés en fonction des connaissances actuelles, de leur signification potentielle et de leurs limites. Des recommandations seront enfin formulées pour guider les recherches futures et

proposer des avenues intéressantes en neurosciences du sommeil et du vieillissement.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1. LE SOMMEIL

Le sommeil est un phénomène inéluctable de l'expérience humaine et présent chez toutes les espèces animales étudiées, de la drosophile à l'*homo sapiens* (Born et Feld, 2012; Sejnowski et Destexhe, 2000; Tononi et Cirelli, 2014). Il s'étend de la naissance à la mort, occupe près du tiers de la vie, et s'accompagne d'une atténuation de la conscience, de la mobilité et de l'engagement comportemental. Au plan phylogénétique, un tel investissement serait désastreux s'il ne remplissait quelque fonction essentielle à la survie. Par son caractère indispensable, universel et durable, le sommeil suscite l'intérêt depuis des siècles, et grâce aux avancées méthodologiques de la neuroscience, son étude s'est grandement raffinée dans les dernières décennies.

1.1 LA MESURE DU SOMMEIL

L'avènement de l'électroencéphalographie (EEG) a révolutionné l'étude du sommeil en permettant d'illustrer l'état fonctionnel du cerveau et d'en définir les corrélats psychophysiologiques (Millett, 2001; Riedner, Hulse, Murphy, Ferrarelli et Tononi, 2011). L'EEG mesure les variations spontanées de l'activité électrique enregistrée à la surface du cuir chevelu et les représente graphiquement par un tracé d'ondes oscillant selon les potentiels générés par les neurones corticaux. Fort d'une excellente résolution temporelle, l'EEG demeure le moyen le plus couramment utilisé pour évaluer et distinguer les états de vigilance, mais présente une résolution spatiale insuffisante pour localiser avec précision les variations de l'activité neuronale. Les chercheurs ont tenté de pallier ces limites par une distribution plus nombreuse et étendue des électrodes en surface, par l'implantation intracrânienne des électrodes dans les couches corticales et sous-corticales, et par l'enregistrement conjoint et simultané d'autres modalités d'imagerie cérébrale.

Traditionnellement limité à un nombre restreint d'électrodes, l'EEG dispose dorénavant de procédés plus élaborés, de la polysomnographie standard (i.e. 19 électrodes) à l'acquisition haute-densité (i.e. 256 électrodes), en plus de techniques

d'analyse qualitative et quantitative plus sophistiquées. Ces avancées importantes ont permis l'évaluation topographique de l'activité neuronale à la surface du cortex, mais l'origine de cette activité serait inconnue sans l'apport de l'enregistrement intra- et extracellulaire des potentiels électriques à l'intérieur même des structures cérébrales (Steriade et McCarley, 2005). Essentiellement conduites chez l'animal, de telles manipulations sont invasives et requièrent des conditions particulièrement rares pour être employées chez l'humain, auprès de patients épileptiques en attente de neurochirurgie par exemple (Csercsa et al., 2010). Récemment, de nouvelles techniques intégrant l'EEG à la neuroimagerie fonctionnelle ont facilité la recherche humaine des corrélats biophysiques du sommeil en permettant d'identifier les régions cérébrales d'où émerge l'activité mesurée en surface (Dang-Vu, Schabus, et al., 2010). Notamment, la tomographie par émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) mesurent les variations locales de l'apport sanguin en réponse aux demandes métaboliques de l'activité neuronale. En TEP, ces variations sont estimées par la distribution de composantes isotopiques circulant dans le flux sanguin, alors qu'en IRMf, elles se basent sur le niveau de désoxygénation sanguine suivant l'activité neuronale d'une région donnée.

Avec ces outils divers et complémentaires, de résolutions spatiale et temporelle précises au millième d'unité, le fonctionnement neurophysiologique du sommeil s'est révélé aussi distinctif que dynamique. Le sommeil est maintenant reconnu comme un état actif, structuré par des processus neuronaux cohésifs, spontanés et récurrents, et dont l'activité implique la participation spécifique de diverses régions cérébrales.

1.2 LA NEUROPHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

Le cycle des états de veille émerge de l'interaction entre les neurones de trois structures principales : le tronc cérébral, le diencephale et le néocortex. Spécifiquement, des projections neuronales aminergiques reliant les noyaux tubéromamillaire, du locus coeruleus et du raphé au noyau ventrolatéral préoptique

de l'hypothalamus modulent l'activité cholinergique issue du noyau tegmental pédonculopontin, dont les ramifications atteignent les noyaux relais et réticulé du thalamus (Saper, Chou et Scammell, 2001; Steriade, McCormick et Sejnowski, 1993). Sous l'interaction des processus circadien (i.e. déterminé par la rythmicité biologique de 24 heures) et homéostatique (i.e. déterminé par la durée de veille antérieure), ce système bascule entre trois modes fonctionnels : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. À l'endormissement, les noyaux aminergiques et cholinergiques diminuent leur activité excitatrice sur l'ensemble du réseau cortical et diencephalique, modifiant les interactions thalamocorticales. Les rythmes de décharge neuronale qui émergent de cette transition, ainsi que leur synchronisation, sont caractéristiques du sommeil lent et disparaissent en sommeil paradoxal, où l'activation cholinergique du tronc cérébral rétablit un rythme de décharge tonique ressemblant à celui de l'éveil (Hobson et Pace-Schott, 2002; Steriade, 1994).

En sommeil lent, le noyau réticulé du thalamus est désinhibé et produit des bouffées de décharges dont le rythme oscille entre 11 et 15 cycles par seconde (Hz). De plus, les cellules corticales entrent en rythme d'oscillation lente et biphasique (i.e. ~ 1 Hz), issue de l'alternance de périodes d'hyperpolarisation (i.e. aucune décharge) et de dépolarisation (i.e. décharge tonique). Au niveau thalamique, l'activité réticulaire est inhibitrice et entraîne l'hyperpolarisation progressive des noyaux relais du thalamus, dont les projections thalamocorticales cessent momentanément de décharger. Lors de la dépolarisation subséquente de ces neurones, les bouffées de décharges sont transmises à l'ensemble du cortex où elles stimulent les cellules corticales qui, par l'entremise de projections inverses corticothalamiques, entretiennent la boucle d'interactions (Contreras, Destexhe, Sejnowski et Steriade, 1997; Halassa et al., 2011; Steriade, McCormick, et al., 1993). Au niveau cortical, le rythme biphasique de silences et de décharges neuronales favorise la synchronisation progressive de l'ensemble des cellules cérébrales, dont les périodes d'hyperpolarisation et de dépolarisation s'opèrent en cohérence temporelle plus ou moins précise (Steriade, Nunez et Amzica, 1993b).

Au sein de la boucle thalamocorticothalamique, cette synchronisation détermine l'initiation, le maintien et la terminaison des bouffées de décharges issues du noyau réticulé (Steriade, 2006). L'activité cérébrale se trouve ainsi organisée par ces cycles de décharges synchronisées (Molle, Marshall, Gais et Born, 2002), dont l'étendue et la cohésion évoluent en fonction de facteurs homéostatiques.

Au début de l'épisode de sommeil, l'organisme est sous haute pression homéostatique, résultat de la durée de l'état d'éveil précédant l'endormissement. Plus cette durée est élevée, plus les neurones 1) demeurent longtemps en phase d'hyperpolarisation, 2) déchargent rapidement pendant la phase de dépolarisation, et 3) sont synchrones et nombreuses au passage d'une phase à l'autre. Au fil de l'épisode, la pression homéostatique se dissipe avec l'accroissement de la durée de l'état de sommeil, pour atteindre son niveau le plus faible en fin d'épisode. Les phases de dépolarisation sont alors plus longues, de moindre intensité, plus résistantes aux transitions de phase des neurones environnantes, et synchrones chez une plus faible proportion de neurones qu'en début d'épisode (Nir et al., 2011; Vyazovskiy et al., 2009). Ces variations semblent indépendantes du moment de la journée, quoiqu'une modulation circadienne ait récemment été suggérée (Lazar, Lazar et Dijk, 2015).

Ces rythmes particuliers de décharge neuronale émergent à l'EEG sous forme d'événements distinctifs et quantifiables nommés fuseaux de sommeil (FS) et ondes lentes (OL). Leur présence et leur abondance constituent les marqueurs principaux du sommeil lent et sont le reflet des processus neuronaux sous-jacents.

1.3 LES ÉVÉNEMENTS DU SOMMEIL LENT

Les FS et les OL sont l'agrégation de plusieurs composantes issues des oscillations du tracé EEG. La fréquence spectrale de ces oscillations est déterminée par l'ensemble des rythmes de décharge neuronale composant l'activité cérébrale, d'où sont extraits les rythmes sigma (i.e. 11-15 Hz) associés aux FS, et les rythmes lents (i.e. < 1 Hz) et delta (i.e. 1-4 Hz), souvent réunis sous l'appellation d'activité onde lente (AOL; < 4 Hz), associés aux OL (Achermann et

Borbely, 1997; Aeschbach et Borbely, 1993). L'analyse quantitative de l'EEG permet d'isoler ces rythmes et d'en étudier soit la puissance, reflétant l'activité globale et diffuse d'un rythme particulier, soit l'occurrence, en délimitant son activité en un événement situé et distinct.

Ces événements présentent une forme caractéristique et sont identifiés visuellement ou à l'aide d'algorithmes de détection automatique sur la base de critères spécifiques. Leur occurrence est quantifiée par le nombre d'événements identifiés ou par la mesure de leur densité, exprimée en nombre par minute de sommeil lent (nb/min), et guide la classification du sommeil en stades successifs (Iber, Ancoli-Israel, Chesson et Quan, 2007; Rechtschaffen et Kales, 1968). Le premier stade du sommeil lent (N1) est exempt de tels événements et représente généralement l'état de somnolence. Le sommeil lent léger (N2) est caractérisé par l'apparition récurrente de FS accompagnés d'OL sporadiques, puis évolue vers le sommeil lent profond (N3) lorsque l'EEG est dominé par la présence des OL avec peu de FS. La succession de ces stades forme l'épisode de sommeil lent et se répète de manière cyclique après une période de sommeil paradoxal où ces événements disparaissent. La composition du sommeil lent évolue à travers les cycles : Le N3 et les OL déclinent au fil des épisode successifs, alors que le N2 et les FS augmentent (Aeschbach et Borbely, 1993).

Les FS sont un train d'oscillations sigma d'amplitude croissante puis décroissante et d'une durée supérieure à 0,5 secondes (s) (De Gennaro et Ferrara, 2003). Ils sont le produit des bouffées de décharges issues de la boucle d'interactions entre le thalamus et le cortex, et leur durée serait déterminée par l'activité corticothalamique, qui d'une part, déclencherait les bouffées par son action excitatrice sur le noyau réticulé, et qui d'autre part, les interromprait en désynchronisant les décharges corticales et thalamiques (Bartho et al., 2014; Bonjean et al., 2011; Gardner, Hughes et Jones, 2013; Timofeev, Bazhenov, Sejnowski et Steriade, 2001). La vitesse d'oscillation des FS serait déterminée par la durée de l'hyperpolarisation précédant la transmission thalamocorticale des bouffées d'activité : plus l'hyperpolarisation serait prolongée, plus lente serait

l'oscillation (Steriade, McCormick, et al., 1993). Certaines observations suggèrent la subdivision des FS en sous-types d'événement lents (i.e. ~ 12 Hz) et rapides (i.e. ~ 14 Hz), qui se distingueraient par leur distribution spatiale, leur déroulement temporel et leur implication fonctionnelle (Anderer et al., 2001; Andrillon et al., 2011; Molle, Bergmann, Marshall et Born, 2011; Zeitlhofer et al., 1997).

Les OL sont formées d'une composante négative et positive d'amplitude supérieure à 75 microvolts (μV), dont l'oscillation correspond aux rythmes lents et delta (Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill et Tononi, 2004; Riedner et al., 2007). Elles traduisent l'activité biphasique des cellules corticales, alternant de l'hyperpolarisation à la dépolarisation pendant les composantes négative et positive de l'OL, respectivement (Amzica et Steriade, 1998; Massimini, Rosanova et Mariotti, 2003). Le synchronisme avec lequel les neurones s'engageraient dans une phase ou une autre se refléterait dans la pente de l'OL : plus la composante négative ou positive de l'OL serait inclinée, plus les neurones interrompraient ou reprendraient leur activité en cohérence temporelle avec le reste de l'ensemble neuronal (Vyazovskiy et al., 2009). L'amplitude de l'OL, quant à elle, refléterait la taille de l'ensemble neuronal dont l'activité est synchronisée (Nir et al., 2011), ainsi que la durée pendant laquelle les neurones interrompent leurs décharges (Vyazovskiy et al., 2009). Il apparaît également qu'une quantité d'OL plus prévalente en N2, nommées complexes-K, représenterait une phase isolée d'hyperpolarisation corticale (Cash et al., 2009; Colrain, 2005). En outre, des distinctions ont été observées dans les rythmes composant l'AOL. Les rythmes delta seraient issus de propriétés intrinsèques aux neurones thalamocorticaux, alors que les rythmes lents sont d'origine corticale et indépendante de l'activité thalamique (Contreras et Steriade, 1995; Steriade, Nunez et Amzica, 1993a). Les rythmes delta montrent aussi un déclin du premier au second épisode de sommeil lent, ce qui n'est pas observé pour les rythmes lents (Achermann et Borbély, 1997).

L'activité neuronale à l'origine des événements du sommeil lent implique la participation de régions corticales et sous-corticales spécifiques. En plus du

thalamus, les FS mobiliseraient l'activité du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et des gyri temporaux latéral et supérieur, ainsi que d'autres régions relatives à la vitesse d'oscillation de l'événement (Schabus et al., 2007). D'un côté, les FS lents sont davantage observés au niveau des aires corticales antérieures, et sont spécifiquement associés à l'activité du gyrus frontal supérieur ainsi que de structures sous-corticales telles que l'hypothalamus et le mésencéphale tegmental. De l'autre, les FS rapides sont plutôt prévalents dans les aires centrales et pariétales, et impliqueraient notamment l'activité des gyri pré- et postcentraux, du cortex moteur, du précuneus et de l'hippocampe. Aussi, les différences individuelles dans la fréquence spectrale des FS seraient expliquées par le volume de matière grise des régions temporale, insulaire et hippocampique (Saletin, van der Helm et Walker, 2013), tandis que la puissance des FS dépendrait de l'intégrité de la matière blanche entourant les structures thalamiques (Piantoni et al., 2013).

Les OL sont associées à l'activité des gyri frontaux inférieur, moyen et médian, du cortex orbitofrontal, des cortex cingulaires antérieur et postérieur, du gyrus parahippocampique, du précuneus et de l'insula, en plus d'aires pontines et mésencéphaliques du tronc cérébral (Dang-Vu et al., 2008). Les OL sont initiées plus fréquemment à partir du cortex cingulaire médian et de régions regroupées autour du sulcus latéral, puis propagent leur activité aux régions environnantes suivant un axe antéropostérieur (Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009), en incluant des structures sous-corticales telles que le striatum (Mahon, Deniau et Charpier, 2001), le globus pallidus (Magill, Bolam et Bevan, 2000), l'amygdale (Collins, Pelletier et Pare, 2001) et l'hippocampe (Sirota, Csicsvari, Buhl et Buzsaki, 2003). L'épaisseur corticale du gyrus frontal moyen, des lobes temporaux et du lobule pariétal inférieur est corrélée à la densité des OL (Dube et al., 2015), alors que la pente serait plutôt associée à l'intégrité des faisceaux de matière blanche reliant les aires frontales (Piantoni et al., 2013). De plus, le volume de matière grise des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, ainsi que l'épaisseur corticale du lobe pariétal supérieur, du cuneus et du gyrus lingual, expliqueraient les variations individuelles dans l'amplitude des OL (Dube et al., 2015; Saletin et

al., 2013). Pour les FS comme pour les OL, l'activité du cervelet semble également être impliquée (Dang-Vu et al., 2008; Schabus et al., 2007).

Malgré l'absence d'expérience consciente en sommeil lent, l'activité cérébrale y est dynamique et organisée selon des événements neuronaux spécifiques et distincts. Par l'interaction particulière qu'ils suscitent entre les différentes régions cérébrales impliquées, les FS et les OL remplissent possiblement un rôle crucial dans les fonctions intégratives de l'organisme.

1.4 LE RÔLE FONCTIONNEL DES ÉVÉNEMENTS DU SOMMEIL LENT

Principale structure orchestrant les interactions neuronales en sommeil lent, le thalamus se distingue aussi par son implication fonctionnelle dans la transmission des informations sensorielles issues de l'environnement aux structures corticales responsables de leur intégration (Sherman et Guillery, 2002). D'un mode d'activité tonique favorisant la transmission fidèle et linéaire des décharges neuronales à l'éveil, les noyaux relais du thalamus opèrent plutôt en bouffées pendant le sommeil lent, où le dialogue thalamocortical apparaît plus variable et moins systématique (Sherman, 2001). Les périodes répétées d'hyperpolarisation neuronale caractérisant ce mode d'opération par bouffées préviendraient les excitations exogènes d'atteindre les sites d'intégration corticale supérieurs, favorisant ainsi le maintien et l'intégrité du sommeil malgré les stimuli extérieurs (Steriade, McCormick, et al., 1993). Les FS et les OL, qui émergent de ces interactions, refléteraient donc les mécanismes neuronaux à l'œuvre dans le traitement et l'inhibition des stimuli sensoriels, et dans la consolidation consécutive du sommeil lent.

Plusieurs observations associent la stabilité et la durée du sommeil lent à la présence naturelle ou induite des FS et des OL. Chez l'animal, l'augmentation des FS par neuroconditionnement (Sterman, Howe et Macdonald, 1970), stimulation optogénétique (Kim et al., 2012) ou manipulation cellulaire du noyau réticulé du thalamus (Wimmer et al., 2012) entraîne le prolongement du sommeil lent, la réduction des éveils et l'augmentation du seuil de tolérance aux perturbations

extérieures. Chez l'humain, la quantité de FS enregistrés au cours d'une nuit de sommeil standard correspond au degré de résistance du sommeil aux stimuli perturbateurs (Dang-Vu, McKinney, Buxton, Solet et Ellenbogen, 2010), l'apparition d'OL provoquées par stimulation magnétique transcrânienne favorise la transition du sommeil lent léger au sommeil lent profond (Massimini et al., 2007), et la présentation d'un stimulus auditif pendant la composante positive d'une OL entraîne l'émergence d'OL additionnelles (Ngo, Martinetz, Born et Molle, 2013). De plus, les FS et les OL (i.e. complexes-K) sont évoquées par les stimuli de différentes modalités sensorielles et en modulent la réponse électrophysiologique et hémodynamique. D'une part, l'activité cérébrale induite par stimulation sensorielle est inconstante et réduite lorsque l'exposition du stimulus coïncide avec l'apparition d'un FS (Cote, Epps et Campbell, 2000; Dang-Vu et al., 2011; Elton et al., 1997) ou pendant la composante négative d'une OL (Schabus et al., 2012). D'autre part, le cerveau demeure réceptif aux stimuli exogènes pendant le sommeil lent, particulièrement lorsque ceux-ci sont d'importance personnelle ou affective pour l'individu (Portas et al., 2000). Malgré l'inhibition thalamique des décharges transmises au cortex, l'interactivité neuronale semble ainsi préservée pendant le sommeil lent, mais d'une manière plus isolée des influences extérieures et plus cohérente aux rythmes endogènes de l'organisme.

Le maintien d'une interactivité neuronale en sommeil lent suppose que les processus de transmission synaptique se poursuivent dans cet état de relative inhibition sensorielle. En effet, les patrons de décharge neuronale induits par un apprentissage spécifique à l'éveil se répètent au cours de l'épisode de sommeil subséquent, et les liaisons synaptiques qui y sont associées se renforcent (Peigneux et al., 2004; Wilson et McNaughton, 1994; Yang et al., 2014). Le dialogue interactionnel entre le cortex et l'hippocampe paraît particulièrement impliqué dans ce processus de consolidation : les structures hippocampiques assureraient l'encodage initial des liaisons synaptiques nouvellement créées à l'éveil, puis communiqueraient l'information aux différentes structures corticales pendant le

sommeil pour qu'elle puisse être intégrée aux ensembles neuronaux correspondants (Buzsaki, 1996). Ce phénomène de plasticité cérébrale, où des modifications synaptiques temporaires issues de l'apprentissage deviennent des réseaux neuronaux consolidés, contribuerait aux capacités cognitives et mnésiques, et s'appuierait en partie sur des mécanismes cellulaires auxquels participent les événements du sommeil lent.

Par leurs rythmes de décharge particuliers, les FS et les OL renforceraient l'efficacité des liaisons synaptiques en favorisant leur potentialisation à long terme (PLT), mécanisme essentiel à la plasticité cérébrale (Bliss et Collingridge, 1993). Chez l'animal, des stimulations électrophysiologiques de fréquence cohérente aux FS ou aux OL entraînent la PLT de l'activité synaptique des cellules corticales (Chauvette, Seigneur et Timofeev, 2012; Rosanova et Ulrich, 2005). Inversement, l'induction de PLT par stimulation corticale provoque l'émergence de FS (Werk, Harbour et Chapman, 2005) et l'augmentation de l'AOL (Huber et al., 2007). Certains enzymes (p.ex. protéine kinase A, CaMKII) et récepteurs (p.ex. AMPA, NMDA) impliqués dans la PLT dépendraient de conditions moléculaires spécifiques pour pouvoir s'exprimer (p.ex. entrée massive de calcium dans les dendrites des cellules corticales), ce que permettraient les bouffées de décharge des FS et l'activité biphasique des OL (Gais, Rasch, Wagner et Born, 2008; Sejnowski et Destexhe, 2000; Steriade et Timofeev, 2003). En outre, l'occurrence des FS et des OL est corrélée à l'interactivité fonctionnelle de structures corticales (p.ex. cortex préfrontal médian), hippocampiques (p.ex. subiculum) et mésencéphaliques (p.ex. locus coeruleus) associées aux processus de PLT et de plasticité cérébrale (Andrade et al., 2011; Eschenko, Magri, Panzeri et Sara, 2012; Peyrache, Battaglia et Destexhe, 2011).

Autant les apprentissages déclaratifs que procéduraux bénéficieraient des mécanismes de consolidation synaptique que favorisent les événements du sommeil lent. Les FS augmentent au cours de la nuit suivant la mémorisation de nouvelles informations ou l'exécution de nouvelles habiletés, et corréleraient avec l'amélioration subséquente de la performance aux tâches apprises (Barakat et al.,

2012; Barakat et al., 2011; Clemens, Fabo et Halasz, 2005; Fogel et Smith, 2006; Gais, Molle, Helms et Born, 2002; Morin et al., 2008). Paradoxalement, les OL contribueraient à la fois à l'amélioration des capacités cognitives et à l'équilibration des liaisons synaptiques. D'une part, différentes mesures relatives aux OL augmentent suite à l'apprentissage de tâches mnésiques ou motrices (Huber, Ghilardi, Massimini et Tononi, 2004; Mascetti et al., 2013; Molle, Marshall, Gais et Born, 2004), et la production d'OL induite par stimulation magnétique transcrânienne ou auditive améliore la rétention mnésique (Marshall, Helgadottir, Molle et Born, 2006; Ngo et al., 2013). D'autre part, l'expérience d'apprentissages restrictifs (p.ex. privation oculaire, immobilisation brachiale) entraîne une diminution de l'AOL et la détérioration de la performance post-sommeil aux tâches sollicitant l'habileté inhibée, ce qui serait associé à l'affaiblissement et à la réorganisation des liaisons synaptiques correspondantes (Frank, Issa et Stryker, 2001; Huber et al., 2006).

Par leur contribution particulière aux fonctions hypniques et cognitives, les événements du sommeil lent s'avèrent pertinents dans l'étude des défis imposés au maintien du sommeil et à la consolidation de la mémoire. Parmi ces défis, le vieillissement constitue l'un des plus significatifs : les plaintes relatives à la qualité du sommeil croissent linéairement de la vingtaine à la soixantaine (Phillips et Mannino, 2005), et 27 à 34 % des personnes âgées sans trouble de démence se plaignent de difficultés cognitives (Westoby, Mallen et Thomas, 2009). Chez la population âgée de plus de 65 ans, la prévalence de chacune de ces plaintes dépasse 43 % (Ancoli-Israel, 2009; Westoby et al., 2009). Bien que ces phénomènes soient bien documentés, l'impact fonctionnel du vieillissement cérébral sur les dynamiques neuronales sous-jacentes demeure assez peu compris. Autant la neurophysiologie du sommeil que l'intégrité anatomique et fonctionnelle du cerveau évoluent à travers le vieillissement normal, et la compréhension des liens unissant ces changements semble incontournable pour répondre adéquatement aux limites du sommeil et de la mémoire avec l'âge.

2. LE VIEILLISSEMENT

2.1 LE SOMMEIL ET LE VIEILLISSEMENT

Le sommeil évolue considérablement au cours de la vie et les changements s'observent dès les premières années de l'enfance. Le nourrisson dort approximativement 16 à 20 heures par jour, puis la durée du sommeil décline graduellement au fil des années (Ohayon, Carskadon, Guilleminault et Vitiello, 2004). La composition du sommeil change également : le sommeil lent devient plus léger (i.e. augmentation du pourcentage de N2) et moins profond (i.e. diminution du pourcentage de N3) dès l'adolescence, et le sommeil paradoxal tend à croître légèrement jusqu'à l'âge adulte pour décroître ensuite avec le vieillissement (Gaudreau, Carrier et Montplaisir, 2001; Ohayon et al., 2004). Le maintien d'un sommeil stable et consolidé semble être mis au défi dès l'âge moyen, où le nombre de réveils nocturnes et le temps d'éveil après l'endormissement augmentent avec l'âge et s'accompagnent d'une diminution de l'efficacité du sommeil (Gaudreau, Carrier, et al., 2001; Ohayon et al., 2004). Bien que des facteurs sociaux, médicaux et affectifs puissent moduler ces effets, les changements du sommeil s'observent même en vieillissement normal et optimal, c'est-à-dire chez une population âgée et en bonne santé.

Les difficultés de sommeil observées au cours du vieillissement semblent tributaires de changements bio- et neurophysiologiques importants. D'abord, des modifications aux mécanismes régulateurs du cycle éveil-sommeil compromettraient l'interaction harmonieuse des processus circadien et homéostatique, responsables de promouvoir des niveaux optimaux de vigilance le jour et de somnolence la nuit. D'une part, l'ampleur de la propension circadienne à l'éveil ou au sommeil semble atténuée avec l'âge, comme le suggère la modulation déphasée ou moins prononcée des marqueurs de rythmicité sur une période de 24 heures (p.ex. température corporelle, sécrétion hormonale) (Cajochen, Munch, Knoblauch, Blatter et Wirz-Justice, 2006; Schmidt, Peigneux et Cajochen, 2012; van Coevorden et al., 1991). D'autre part, alors qu'un prolongement de la durée d'éveil ou de sommeil augmente ou réduit la propension au sommeil lent chez les

jeunes, cette réponse homéostatique à la durée de l'état de veille précédent serait plus faible et graduelle après la quarantaine (Gaudreau, Morettini, Lavoie et Carrier, 2001; Robillard et al., 2010).

Ensuite, des changements dans la qualité et la quantité des événements du sommeil lent pourraient refléter des altérations significatives aux mécanismes neuronaux impliquées dans la consolidation du sommeil. En appui aux observations initiales selon lesquelles la puissance des rythmes sigma et de l'AOL diminuent avec l'âge (Carrier, Land, Buysse, Kupfer et Monk, 2001; Dijk, Beersma et van den Hoofdakker, 1989; Landolt, Dijk, Achermann et Borbely, 1996), les FS et les OL montrent une réduction de densité, d'amplitude, de durée (i.e. FS) et de pente (i.e. OL), en plus d'un accroissement de la fréquence spectrale (i.e. FS) et de la durée des composantes négative et positive (i.e. OL) dès l'âge moyen (Carrier et al., 2011; Crowley, Trinder, Kim, Carrington et Colrain, 2002; Guazzelli et al., 1986; Nicolas, Petit, Rompre et Montplaisir, 2001; Principe et Smith, 1982). La modulation homéostatique des événements du sommeil lent est aussi modifiée au cours du vieillissement, dont l'AOL est d'ailleurs le marqueur principal. Sous pression homéostatique accrue (p.ex. après privation de sommeil), l'augmentation de densité, d'amplitude et de pente des OL observée chez les jeunes est présente mais réduite chez les personnes âgées (Lafortune et al., 2012). Inversement, une réduction de la pression homéostatique (p.ex. en fin de sommeil) entraîne chez les jeunes un déclin plus rapide et marqué de la densité des OL que chez les personnes âgées (Carrier et al., 2011). Pour les FS, seule la fréquence spectrale montre des effets d'âge sous forte pression homéostatique (Rosinvil et al., 2015), alors que l'augmentation des mesures de densité, de durée et d'amplitude sous faible pression homéostatique est absente ou réduite chez les personnes âgées comparativement aux jeunes (Wei, Riel, Czeisler et Dijk, 1999).

À ce jour, l'étude des effets du vieillissement sur la neurophysiologie du sommeil lent s'est essentiellement limitée aux mesures EEG de surface, sans l'appui d'évaluations intra- et extracellulaires plus directes habituellement menées chez l'animal. Conséquemment, l'interprétation des changements observés s'est

surtout inspirée des résultats issus de conditions neurophysiologiques potentiellement comparables à celle du vieillissement, comme c'est le cas en contexte de pression homéostatique affaiblie (Harrison, Horne et Rothwell, 2000). En effet, la réduction de densité, d'amplitude et de pente des OL, et de l'AOL plus largement, a été associée à une synchronisation neuronale moins efficace, globale et précise en sommeil lent (Riedner et al., 2007; Vyazovskiy et al., 2009). Une durée accrue des composantes négative et positive des OL a aussi été interprétée comme le reflet d'un plus long délai dans la transition des neurones corticaux entre les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation (Carrier et al., 2011). Enfin, une plus courte durée d'hyperpolarisation neuronale et une activité inhibitrice moins efficace du noyau réticulé du thalamus ont été proposés pour expliquer les changements aux paramètres des FS, s'appuyant sur le résultat de manipulations électrophysiologiques (Crowley et al., 2002; Nicolas et al., 2001).

L'activité neuronale s'estime également par l'entremise de diverses mesures anatomiques et fonctionnelles du cerveau. Au plan anatomique, les structures cellulaires et dendritiques des neurones composent la matière grise et définissent le cortex cérébral, alors que la matière blanche est constituée des axones myélinisés à travers lesquels se propage l'influx nerveux. Au plan fonctionnel, l'interaction entre l'activité synaptique des neurones et les besoins énergétiques correspondants se reflète dans la réponse hémodynamique aux événements caractérisant l'état neurophysiologique du cerveau (Logothetis et Wandell, 2004; Nir et al., 2007). La manière dont ces mesures évoluent au cours du vieillissement représente ainsi un indice appréciable des modifications neuronales sous-tendant les changements aux événements du sommeil lent et influant sur la qualité du sommeil des personnes âgées.

2.2 LE CERVEAU ET LE VIEILLISSEMENT

Phénomène évident en vieillissement pathologique, les transformations cérébrales ne se limitent pas aux maladies neurodégénératives et s'observent tout aussi robustement à travers le cours normal de la vie. L'atrophie du cerveau est à

l'avant-plan de ces changements, avec une diminution globale du volume de matière grise et de matière blanche de l'ordre de 14 à 26 % entre 30 et 90 ans (Jernigan et al., 2001). Alors que la densité neuronale serait relativement préservée avec l'âge, la réduction du volume cortical s'expliquerait plutôt par la contraction des structures cellulaires et dendritiques des neurones (Fjell et Walhovd, 2010; Sowell, Thompson et Toga, 2004), tandis que la dégradation des fibres axonales myélinisées pourrait expliquer la réduction de matière blanche (Bartzokis et al., 2004; Pagani, Agosta, Rocca, Caputo et Filippi, 2008). Les mesures métaboliques (i.e. consommation d'oxygène, glucose) et sanguines (i.e. débit, volume) déclinent également au cours du vieillissement, parallèlement à la diminution globale de l'activité synaptique (Boord, Rennie et Williams, 2007; Chen, Rosas et Salat, 2011; Esiri, 2007). Les liens unissant ces observations anatomiques et fonctionnelles demeurent spéculatifs, mais il est possible qu'un affaiblissement de l'envergure dendritique des neurones, ainsi qu'une efficacité de transmission amoindrie par la dégradation de myéline, soient associés à des altérations du fonctionnement métabolique, à une réduction des capacités d'apport énergétique, et à une plus faible densité des interactions synaptiques.

Le vieillissement cérébral n'est pas un phénomène homogène, et les transformations observées diffèrent aux plans temporel et spatial. Alors que le volume global de matière grise diminue linéairement avec l'âge, la diminution de matière blanche ne débiterait qu'à l'âge moyen (Fjell et Walhovd, 2010; Sowell et al., 2004). Les aires antérieures du cerveau sont particulièrement affectées par le vieillissement : les régions supérieure, inférieure, latérale, moyenne et médiane des cortex frontal et préfrontal montrent des réductions de matière grise et d'épaisseur corticale parmi les plus rapides et marquées du cerveau (Fjell et al., 2009; Storsve et al., 2014; Tisserand et al., 2004; Ziegler et al., 2012), pouvant excéder 30 % avant l'âge de 60 ans (Sowell et al., 2004). Des réductions volumétrique et microstructurale de matière blanche prédominent également dans les lobes frontaux, notamment dans le gyrus frontal supérieur et le cortex orbitofrontal médian (Giorgio et al., 2010; Lehmbeck, Brassen, Weber-Fahr et Braus, 2006;

Salat et al., 2009). Les lobes temporaux montrent aussi des déclin importants quoique plus tardifs, dans les régions supérieures et médianes pour la matière grise et l'épaisseur corticale (Fjell et al., 2009; Ziegler et al., 2012), et dans les régions inférieures et moyennes pour la matière blanche (Salat et al., 2009). Les aires frontales et temporales sont d'ailleurs les régions où la contraction neuronale est la plus marquée (Burke et Barnes, 2006; Sowell et al., 2004), et où les mesures hémodynamiques (i.e. réduction du débit et du volume sanguin cérébral, réduction de l'apport oxygénique) sont parmi les plus affaiblies (Chen et al., 2011). Au niveau sous-cortical, le thalamus et le striatum diminuent de volume avec l'âge (Fjell et Walhovd, 2010; Sullivan, Rosenbloom, Serventi et Pfefferbaum, 2004; Van Der Werf et al., 2001), alors qu'une réduction de la densité neuronale a été observée dans des noyaux de l'hypothalamus (p.ex. suprachiasmatique) et du tronc cérébral (p.ex. locus coeruleus) (Schmidt et al., 2012). En outre, l'impact du vieillissement s'est révélé moins évident pour d'autres structures cérébrales, mais des altérations significatives ont été rapportées aux gyri pré- et postcentraux, aux cortex pariétal, supramarginal et cingulaires, ainsi qu'au précuneus, à l'insula et à l'hippocampe (Fjell et Walhovd, 2010; Good et al., 2001; Storsve et al., 2014).

À l'instar du vieillissement cérébral, la neurophysiologie du sommeil opère localement pour répondre à des besoins homéostatiques et plastiques qui diffèrent selon les régions du cerveau. L'interaction du sommeil et du vieillissement dans la régulation locale de l'activité neuronale constitue une piste étonnamment peu explorée, mais cruciale à la compréhension des impacts fonctionnels conséquents.

2.3 LA RÉGULATION LOCALE DU CERVEAU EN SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT

Le sommeil apparaît comme une propriété émergente des regroupements neuronaux répartis à travers le cerveau (Krueger et al., 2008; Vyazovskiy et Harris, 2013). Dans certaines conditions, les modes fonctionnels de ces regroupements (i.e. éveil ou sommeil) diffèrent d'une région à l'autre et coexistent au sein du même état de veille global, phénomène que semblent accentuer les variations de la pression homéostatique. En effet, un éveil prolongé par la

privation de sommeil entraîne l'hyperpolarisation de neurones corticaux malgré l'état d'éveil de l'organisme (Vyazovskiy et al., 2011), et la dissipation homéostatique en fin de sommeil s'accompagne d'une synchronisation neuronale plus localisée et impliquant une quantité réduite de régions cérébrales (Nir et al., 2011). Les FS et les OL reflètent d'ailleurs cette spécificité locale, engageant généralement moins de 30 % des régions (Andrillon et al., 2011; Nir et al., 2011) et favorisant plus particulièrement les aires frontales (i.e. OL) et le vertex (i.e. FS) (Finelli, Borbely et Achermann, 2001). Sous haute propension homéostatique au sommeil, la spécificité frontale des OL s'accroît davantage chez les jeunes que chez les personnes âgées (Lafortune et al., 2012; Munch et al., 2004). Aussi, le sommeil lent s'accompagne d'une ségrégation de l'activité neuronale isolant les regroupements neuronaux les uns des autres (Boly et al., 2012; Massimini et al., 2005), processus semblant s'atténuer avec le vieillissement et auquel participe l'AOL (Terry, Anderson et Horne, 2004).

La régulation locale de l'activité neuronale en sommeil lent est également déterminée par l'usage fonctionnel des structures cérébrales sollicitées par l'expérience à l'éveil. La modulation des FS et des OL suite à un apprentissage mnésique ou moteur est 1) spécifique aux régions fonctionnellement impliquées dans la tâche apprise, 2) conjointe aux variations hémodynamiques de ces régions, et 3) corrélée aux performances prédites ou expliquées par ces variations (Barakat et al., 2012; Bergmann, Molle, Diedrichs, Born et Siebner, 2012; Huber et al., 2004; Mascetti et al., 2013). Cette modulation locale s'est avérée réduite ou absente chez les groupes plus âgés comparativement aux groupes moins âgés (Miyamoto, Katagiri et Hensch, 2003), et correspondrait à la diminution du volume de matière grise dans les régions sollicitées par la tâche (Wilhelm et al., 2014). Enfin, la réduction avec l'âge des FS et des OL du cortex préfrontal est associée au déclin de la matière grise de cette région, à des modifications du fonctionnement hippocampique, ainsi qu'à la détérioration de la performance mnésique (Mander et al., 2014; Mander et al., 2013).

En somme, le vieillissement semble atténuer la régulation locale et spécifique des besoins de l'organisme pendant le sommeil, et les événements du sommeil lent paraissent particulièrement impliqués dans ce processus. Bien documentés au niveau global, les changements locaux des FS et des OL avec l'âge sont pourtant peu connus. Le présent ouvrage se propose d'identifier la nature de ces changements et d'en comprendre les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Les études menées à ce jour ont principalement employé l'analyse quantitative de l'EEG pour identifier les variations locales des effets de l'âge sur les événements du sommeil lent. Ces études ont rapporté que, dès l'âge moyen, la puissance des rythmes lent, delta et sigma était davantage atténuée dans les aires antérieures du cerveau (Landolt et Borbely, 2001; Robillard et al., 2010). Bien qu'utile, la mesure de puissance ne permet pas de caractériser avec précision les changements plus subtils aux différents paramètres composant les événements du sommeil lent. Ainsi, l'étude de la densité, de l'amplitude, de la durée, de la pente, de la fréquence spectrale et des composantes négatives et positives nécessite l'analyse des FS et des OL en tant qu'événements situés et distincts. Une seule étude, conduite par notre équipe, a employé cette méthodologie pour évaluer les changements topographiques des OL en lien avec le vieillissement : 1) la réduction de densité avec l'âge était plus importante dans les aires préfrontale et frontale chez les hommes, mais non topographiquement spécifique chez les femmes; 2) les sujets d'âge moyen ont montré des réductions d'amplitude et de pente moins prononcées dans les aires préfrontale et centrale, respectivement; 3) la réduction de la durée des composantes négatives et positives s'est avérée plus marquée dans les aires préfrontale, pariétale et occipitale (Carrier et al., 2011). Une telle analyse n'a pas été réalisée pour les FS. De plus, aucune étude ne s'est intéressée à l'identification plus précise des structures corticales et sous-corticales où l'activité neuronale associée aux événements du sommeil lent est affectée par le

vieillissement. Une telle évaluation nécessite l'emploi de méthodologies ambitieuses combinant l'EEG à des techniques de neuroimagerie fonctionnelle plus sophistiquées, dont la réalisation représente un défi majeur.

Le présent ouvrage a pour objectif général l'évaluation topographique, hémodynamique et paramétrique des changements corticaux et sous-corticaux des événements du sommeil lent au cours du vieillissement normal. D'une part, les changements relatifs aux FS seront étudiés chez trois groupes d'âge au moyen de l'analyse quantitative des événements identifiés à l'EEG, afin de caractériser la spécificité locale des effets d'âge sur les différentes mesures paramétriques à la surface des aires corticales. D'autre part, les changements relatifs aux OL seront étudiés chez deux groupes d'âge au moyen de l'IRMf combinée à l'EEG, afin d'identifier les régions cérébrales où la réponse hémodynamique liée à l'occurrence de l'événement et modulée par son amplitude diffère en fonction de l'âge. Nous postulons que les effets d'âge observés seront spécifiques aux régions cérébrales particulièrement sensibles au vieillissement et impliquées dans la régulation des événements. Spécifiquement, les résultats attendus sont : 1) une réduction des mesures de densité, d'amplitude et de durée des FS, et une augmentation de leur fréquence spectrale, plus marquées dans les aires préfrontales et frontales, et continues à travers les trois groupes d'âge; 2) une réduction de la réponse hémodynamique modulée par l'amplitude des OL plus marquée dans les cortex frontaux et cingulaires, le précuneus et l'insula chez le groupe de sujets âgés comparativement au groupe de sujets jeunes.

CHAPITRE II : EXPÉRIMENTATIONS

**ARTICLE 1 : TOPOGRAPHY OF AGE-RELATED CHANGES IN SLEEP
SPINDLES**

Nicolas Martin^{a,b,c}, Marjolaine Lafortune^{a,b,c}, Jonathan Godbout^d, Marc Barakat^{a,b,c}, Rebecca Robillard^{a,b}, Gaétan Poirier^a, Célyne Bastien^{e,f}, Julie Carrier^{a,b,c}

^a Department of psychology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada H3C 3J7.

^b Center for advanced research in sleep medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada H4J 1C5.

^c Research center of the Geriatric institute of Montreal, Montreal, QC, Canada H3W 1W5.

^d École de technologie supérieure, Montreal, QC, Canada H3C 1K3.

^e School of psychology, Laval University, Quebec, QC, Canada G1V 0A6.

^f Laboratoire de neurosciences comportementales humaines, Robert-Giffard Research center, Quebec, QC, Canada G1J 2G3.

**Publié dans
Neurobiology of Aging (2013), 34 (2), 468-476**

ABSTRACT

Aging induces multiple changes to sleep spindles, which may hinder their alleged functional role in memory and sleep protection mechanisms. Brain aging in specific cortical regions could affect the neural networks underlying spindle generation, yet the topography of these age-related changes is currently unknown. In the present study, we analysed spindle characteristics in 114 healthy volunteers aged between 20 and 73 years over five anteroposterior EEG scalp derivations. Spindle density, amplitude and duration were higher in young subjects than in middle-aged and elderly subjects in all derivations, but the topography of age effects differed drastically. Age-related decline in density and amplitude was more prominent in anterior derivations, whereas duration showed a posterior prominence. Age groups did not differ in all-night spindle frequency for any derivation. These results show that age-related changes in sleep spindles follow distinct topographical patterns that are specific to each spindle characteristic. This topographical specificity may provide a useful biomarker to localize age-sensitive changes in underlying neural systems during normal and pathological aging.

Keywords: sleep spindles; aging; topography; eeg

INTRODUCTION

Sleep spindles are transient neural events (~11-15 Hz; > 0.5 s) thought to reflect the integrity and plasticity of thalamocortical (TC) networks during non-rapid eye movement (NREM) sleep (De Gennaro and Ferrara, 2003; Steriade and McCarley, 2005). Animal research has extensively detailed the neural circuitry of spindle generation and proposed exciting assumptions about their functional significance in sleep protection and memory consolidation (Steriade, 2006). At the thalamic level, GABAergic reticular neurons potentiate TC cells through recurrent inhibitory activity, when their membrane potential reaches mid-levels of hyperpolarization (Bazhenov et al., 1999; Steriade et al., 1993). Post-inhibitory rebound firing of TC cells then entrains a widespread diffusion of spindle oscillations over the neocortical mantle (Contreras et al., 1997; Steriade et al., 1993). At the cortical level, depolarization of pyramidal cells sets a corticothalamic feedback which triggers activation in reticular neurons to initiate a spindle, maintains the oscillation with synchronizing firing, and desynchronizes the thalamic network for spindle termination (Bonjean et al., 2011; Destexhe et al., 1999a; Timofeev et al., 2001).

By their intrinsic property to inhibit TC cells at the thalamic level, spindles are believed to prevent afferent signals from being transmitted to the cortex, thus maintaining cortical unresponsiveness to external stimulation during sleep (Steriade, 1994; Steriade, 2006). A recent neuroimaging study effectively revealed a marked decrease of auditory evoked cerebral response when tones were presented concurrently with sleep spindles (Dang-Vu et al., 2011). Moreover, the rhythmic activity of spindle oscillations may promote plastic changes underlying learning and memory formations (Rosanova and Ulrich, 2005; Steriade, 2006). Indeed, sleep spindles activate brain regions known to be involved in memory processing (Schabus et al., 2007), and their increase after declarative and procedural learning correlates with gains in performance (Barakat et al., 2011; Fogel and Smith, 2006; Gais et al., 2002; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2006). Conversely, patients with neurodegenerative disease usually show reduced spindle

measures (Petit et al., 2004). Given the rising difficulties in sleep maintenance and memory preservation with increasing age, sleep spindles are of particular interest among the aging population.

Even though direct investigation of age-related changes in spindle mechanisms is still awaited at the cellular level, a number of observations have been derived from surface electroencephalography (EEG) in humans. Spindle density, amplitude and duration are reduced in the elderly as compared to young subjects (Crowley et al., 2002; Guazzelli et al., 1986; Wei et al., 1999), and this decline has been shown to be progressive through the aging process (Nicolas et al., 2001; Principe and Smith, 1982). Other studies have demonstrated a decrease of spectral power in the spindle frequency range (i.e. sigma activity; 12.25-14 Hz) as early as the middle-age (Carrier et al., 2001; Dijk et al., 1989; Landolt et al., 1996). Spindle frequency per se shows a slight increase with age (Crowley et al., 2002; Nicolas et al., 2001; Principe and Smith, 1982; Wei et al., 1999). Elderly men and women are reported to show similar spindle density, differing from what is observed in young and middle-aged subjects in whom women usually present higher spindle density and sigma activity than men (Carrier et al., 2001; Crowley et al., 2002). Spindle dynamics over the night also brings out age-related discrepancies. While young subjects typically show a rise in spindle measures from the beginning to the end of the night (Aeschbach and Borbely, 1993; Jankel and Niedermeyer, 1985), older subjects either do not exhibit such a trend or show it to a lesser extent (Guazzelli et al., 1986; Landolt et al., 1996; Wei et al., 1999).

All studies exploring the effects of age on sleep spindles have restricted their analysis to a single EEG scalp derivation. Yet, spindles are topographically heterogeneous (Zeitlhofer et al., 1997) and show site-dependent changes after sleep deprivation (Finelli et al., 2001; Knoblauch et al., 2003) and hemispheric stroke (Gottselig et al., 2002). Furthermore, spindle-related cortical activations following declarative learning were found to be topographically restricted to task-specific regions (Bergmann et al., 2012). In fact, Nir et al. (2011) recently demonstrated that the majority of spindles occur independently across brain

regions, i.e. most spindles appear simultaneously in only a minority of brain areas, suggesting local instead of global modulation. Since brain aging also evolves in a region-specific manner, topographical assessment of spindle parameters could provide a useful biomarker to localize age-sensitive changes in underlying neural systems during normal and pathological aging.

To date, an anterior prominence of age-related decline in low sigma activity (10.25-12 Hz) has been found (Landolt and Borbely, 2001), but a more comprehensive assessment of spindle characteristics is needed to fully understand the spatial dynamics of spindle changes in aging. In the present study, we used automatic detection to compare spindle density, amplitude, duration and frequency in young, middle-aged and elderly healthy adults over five scalp derivations along the anteroposterior axis. We also accounted for sex and NREM sleep periods to further evaluate whether age and topographic effects vary between men and women or across the night. We hypothesize that age-related differences in spindle characteristics will be higher in prefrontal and frontal derivations, where brain aging is most pronounced (Fjell and Walhovd, 2010; Sowell et al., 2004).

METHODS

SUBJECTS

Data collected from 114 healthy volunteers were divided into three age groups: 48 young (22 women and 26 men; 20-30 years, mean = 23.4; SD = 2.5), 38 middle-aged (20 women and 18 men; 41-59 years, mean = 51.7; SD = 4.5) and 28 elderly subjects (12 women and 16 men; 60-73 years, mean = 63.9; SD = 3.1). Data were drawn from various studies conducted under baseline conditions in our laboratory, all following similar recording procedures and free from pharmacological intervention (Carrier et al., 2007; Carrier et al., 2009; Robillard et al., 2011).

Volunteers who reported sleep complaints, smoking, or use of sleep-affecting medication were excluded from the study. Those who engaged in night work or

transmeridian travel in the three months prior to the experiment were also excluded. No subjects reported neurological or psychiatric illness history, nor showed indication of depression (Beck Depression Inventory, short version > 3 or long version > 9; Beck and Steer, 1987).

Blood sample analysis (complete blood count; serum chemistry including hepatic and renal functions; prolactin level; testosterone level in men; and oestrogen, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels in women) and urinalysis results were evaluated by a certified physician to rule out any significant medical condition. Women who were perimenopausal, using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were excluded. Premenopausal women reported no vasomotor complaints (i.e. hot flashes, night sweats) or irregular menstrual cycles in the year preceding the experiment, and showed low FSH levels (< 20 iU/L). Postmenopausal women reported no menses in the past year and showed high FSH levels (> 20 iU/L).

Prior to data acquisition, subjects underwent a polysomnographic (PSG) adaptation and screening night, including recordings from a nasal/oral thermistor and legs electromyogram, to screen for sleep disturbances. The presence of sleep apneas and hypopneas (index per hour > 10) and periodic leg movements (index per hour > 10) resulted in the exclusion of the participant. All subjects signed an informed consent form and received monetary compensation. Research studies were approved by the hospital's ethical committee.

POLYSOMNOGRAPHIC RECORDING

Subjects were instructed to follow a regular sleep-wake schedule based on their habitual bedtimes and wake times (± 30 min) seven days prior to data acquisition, as monitored by daily sleep diaries and actigraphy, and to avoid caffeine beverages after noon on the day of the recording. Twelve elderly subjects did not receive these instructions, but t-test analysis revealed no significant difference between these subjects and the other elderly subjects on any variable. Twenty EEG electrodes (international 10-20 system; all referenced to linked earlobes), left and

right electrooculogram, and submental electromyogram were recorded using a Grass Model 15A54 amplifier system (EEG: gain 10,000; bandpass 0.3-100 Hz; -6dB). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems). Sleep stages were visually scored in 20-second epochs on a computer screen (Harmonie, Stellate Systems) according to standard criteria (Rechtschaffen and Kales, 1968). Sleep onset was defined as three consecutive stage 1 epochs or one epoch of any other sleep stage. Sleep latency was the number of minutes from lights off to sleep onset. Sleep duration was the number of minutes asleep from sleep onset to last awakening. Sleep efficiency was calculated as (sleep duration / total number of minutes from sleep onset to last awakening) * 100. Artifacts were detected automatically and rejected from analysis (Brunner et al., 1996). Further artifacts were eliminated by visual inspection.

AUTOMATIC DETECTION ALGORITHM

Sleep spindles were detected automatically on artifact-free NREM epochs in left and right parasagittal scalp derivations (i.e. left: Fp1, F3, C3, P3, O1; right: Fp2, F4, C4, P4, O2). Data were bandpass filtered from 11 to 15 Hz with a linear phase Finite Impulse Response filter (-3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Forward and reverse filtering was performed to obtain zero-phase distortion and to double the filter order. The root mean square (RMS) of the filtered signal was then calculated with a 0.25 s time window and thresholded at its 95th percentile (published criteria; Schabus et al., 2007). A spindle was identified when at least two consecutive RMS time-points exceeded the threshold, reaching duration criterion (0.5 s).

Four spindle characteristics were derived: density (number of spindles / minutes of NREM sleep, expressed in nb/min), amplitude (peak-to-peak difference in voltage, expressed in μ V), duration (expressed in s) and frequency (number of cycles / second, expressed in Hz). Spindle characteristics were assessed in NREM sleep over the entire night and for each NREM sleep period (NREMP) separately.

A NREMP was defined as at least 15 minutes of NREM sleep that was followed by at least five minutes of REM sleep (Aeschbach and Borbely, 1993). NREMP analysis was performed on the first four NREMPs (number of NREMP ≥ 4 in all subjects). Based on their individual frequency, spindles were also divided in slow (i.e. 11-13 Hz) and fast (i.e. 13-15 Hz) spindles to evaluate whether age effects on spindle density varied according to spindle type (De Gennaro and Ferrara, 2003). Finally, the percentage of total sleep time occupied by spindle activity [(spindle number * spindle duration) / sleep duration * 100] was calculated for each subject and derivation (see Supplementary Data for analyses and results).

STATISTICAL ANALYSES

Preliminary three-way mixed design ANOVAs with one independent factor (age group: young, middle-aged, elderly) and two repeated measures (derivation: prefrontal, frontal, central, parietal, occipital; hemisphere: left, right) revealed no age group * hemisphere interaction for any spindle variable. For parsimony purposes, analyses and results on the left parasagittal derivations will be presented only (see Supplementary Data for analyses and results on the right parasagittal derivations). To evaluate age and sex differences in sleep architecture, two-way ANOVAs with two independent factors (age group; sex) were performed on PSG sleep variables. Age, sex and topography differences in spindle characteristics were assessed using three-way mixed design ANOVAs with two independent factors (age group; sex) and one repeated measure (derivation: Fp1, F3, C3, P3, O1) on four spindle variables: density (nb/min), amplitude (μ V), duration (s) and frequency (Hz). To verify whether age effects vary between slow and fast spindles, spindle density was further evaluated using a three-way mixed ANOVA with one independent factor (age group) and two repeated measures (derivation; spindle type: slow, fast). Additionally, three-way mixed ANOVAs were performed on all spindle variables to assess NREMP effects, with one independent factor (age group) and two repeated measures (derivation; NREMP: first, second, third, fourth). P values for repeated measures were adjusted for sphericity with Huynh-Feldt correction, but original degrees of freedom are reported. Contrast analyses

were performed when significant interactions were found, and differences in main effects were assessed with post-hoc Tukey tests (all P-levels < 0.05).

RESULTS

POLYSOMNOGRAPHIC SLEEP VARIABLES

Elderly subjects showed longer sleep latency and NREMP1 duration than young and middle-aged subjects, who did not differ on these variables. Sleep duration, sleep efficiency and percentage of REM sleep were higher, and percentage of NREM sleep was lower in the young age group, whereas middle-aged and elderly subjects showed similar levels on these variables. No sex effect was found for any PSG variable (see Table 1 for all effects).

SPINDLE CHARACTERISTICS FOR ALL-NIGHT NREM SLEEP

Age effects on spindle density varied with derivations (Fig. 1A; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 6.4$, $p < 0.0001$). Age-related differences were more prominent in anterior (i.e. Fp1 and F3; $F(2,108) > 27.1$, $p < 0.0001$) than in central (i.e. C3; $F(2,108) = 18.9$, $p < 0.0001$) and posterior sites (i.e. P3 and O1; $F(2,108) < 8.2$, $p < 0.001$). Post-hoc analyses revealed higher spindle density in young than in middle-aged subjects in all derivations, and higher density in middle-aged than in elderly subjects in Fp1 and F3 only. Age effects in spindle density differed between men and women, and these sex differences were independent of derivations (Fig. 2; age group * sex interaction: $F(2,108) = 3.8$, $p < 0.05$). Middle-aged men showed lower spindle density than young men and higher density than elderly men, whereas middle-aged women showed lower spindle density than young women but did not differ from elderly women. Spindle type showed no significant interaction with age and topography, indicating that age effects were similar for slow and fast spindles across derivations.

Age effects on spindle amplitude varied with derivations (Fig. 1B; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 9.5$, $p < 0.0001$). Age-related differences were

more prominent in F3 ($F(2,108) = 26.2, p < 0.0001$) than in the other sites ($F(2,108) < 14.8, p < 0.001$). Post-hoc analyses revealed higher spindle amplitude in young subjects than in both older groups in all derivations. No difference was found between middle-aged and elderly subjects for any derivation. No significant interaction with sex was found.

Age effects on spindle duration varied with derivations (Fig. 1C; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 8.8, p < 0.0001$). Age-related differences were more prominent in posterior ($F(2,108) > 25.3, p < 0.0001$) than in central and frontal sites ($F(2,108) < 16.8, p < 0.0001$), with Fp1 failing to reach significance. For all derivations but Fp1, young subjects showed longer spindle duration than both older groups, and middle-aged subjects did not differ from elderly subjects. No sex effect was found.

Even though spindle frequency (Fig. 1D) did show a significant age group * derivation interaction ($F(8,432) = 2.8, p < 0.05$), contrast analyses failed to indicate age effects in any derivation. Age effects differed between men and women, independently of derivations (Fig. 3; age group * sex interaction: $F(2,108) = 4.6, p < 0.05$). Young and middle-aged men showed lower spindle frequency than elderly men, whereas young and middle-aged women showed higher spindle frequency than elderly women. No difference was found between young and middle-aged subjects, neither in men nor in women.

SPINDLE CHARACTERISTICS ACROSS NREM SLEEP PERIODS

Spindle density showed a significant age group * derivation * NREMP interaction (Fig. 4; $F(24,1332) = 5.9, p < 0.0001$). NREMP * age group interactions were significant in all derivations ($F(6,333) > 2.1, p < 0.05$). In young subjects, NREMP effects were more prominent in C3, P3 and O1 ($F(3,333) > 17.9, p < 0.0001$) than in Fp1 and F3 ($F(3,333) < 9.9, p < 0.01$). The increase in spindle density was linear across NREMPs in central and posterior derivations, while it followed a rather U-shaped curve in anterior derivations. Conversely, in both older groups, spindle density remained mostly constant throughout the night. In middle-

aged subjects, NREMP effects failed to reach significance in all derivations. In elderly subjects, only F3 showed a significant NREMP effect ($F(3,333) = 3.7, p < 0.05$) with a density decrease from the first to the subsequent NREMPs.

Spindle amplitude showed no NREMP interaction with age alone or with age and topography. Spindle duration was longer in young subjects than in both older groups in the second, third and fourth NREMPs but showed no age effect in the first NREMP, regardless of derivations (age group * NREMP interaction: $F(6,333) = 5.7, p < 0.0001$; data not shown). Finally, spindle frequency showed a significant triple interaction (Fig. 5; $F(24,1332) = 2.0, p < 0.05$). Age group * NREMP interactions were significant in P3 and O1 only ($F(6,333) > 4.6, p < 0.001$) and in both derivations, age effects were significant only in the second and third NREMPs ($F(2,111) > 3.0, p < 0.05$). Spindle frequency was lower in young subjects than in both older groups, and similar between middle-aged and elderly subjects.

DISCUSSION

Using automatic detection methodology, the present study characterized the age-related changes in spindle parameters and topography, as well as their modulation by sex and NREM sleep periods. We show that 1) age-related changes in sleep spindles follow distinct topographical patterns that are specific to each spindle characteristic; 2) the topographic distribution of spindle density is strongly modulated across the night in young but not in middle-aged and elderly subjects, and 3) age-related changes in spindle density and frequency differ between men and women homogeneously across brain regions.

As previously demonstrated by manual and automatic identification (Crowley et al., 2002; Guazzelli et al., 1986; Nicolas et al., 2001; Principe and Smith, 1982; Wei et al., 1999), sleep spindles showed decreased density, amplitude and duration with advancing age. Our results further indicate that this decline is apparent on most derivations and prominently occurs between young and middle age.

Interestingly, most of the cortical and subcortical regions involved in spindle generation appear to be affected by the aging process. Indeed, linear decline with age has been reported in total thalamic volume (Fjell and Walhovd, 2010; Sullivan et al., 2004; Van Der Werf et al., 2001), and in insula, anterior cingulate cortex and pre- and postcentral gyri grey matter volume (Good et al., 2001; Sowell et al., 2004), all of which showed increased hemodynamic responses to sleep spindles (Schabus et al., 2007). Therefore, early age effects on these particular brain regions may underlie deleterious consequences to neural spindle mechanisms implicated in density, amplitude and duration parameters.

Even though differences were found on most derivations, an anterior prominence of age effects was clearly present for spindle density and amplitude, consistent with earlier findings using spectral analysis (Landolt and Borbely, 2001). Furthermore, the only difference observed between middle-aged and elderly subjects was restricted to the prefrontal and frontal sites in all-night spindle density, despite the modest mean age gap separating these two groups (i.e. 12.2 years). Relative accelerated cortical thinning (Fjell et al., 2009; Salat et al., 2004), grey matter loss (Jernigan et al., 2001; Tisserand et al., 2004) and neuronal shrinkage (Sowell et al., 2004) are often mentioned as prominently present in prefrontal and frontal cortices with aging. Anterior prominence of white matter loss has also been reported (Good et al., 2001; Jernigan et al., 2001; Salat et al., 2009), although its onset seems to start later around middle age (Fjell and Walhovd, 2010). The relationship between age-related neural atrophy and spindle decline has yet to be established, but it is possible that cortical neurodegeneration affects spindle density more markedly in anterior areas, with an accentuated decrease past middle age as white matter loss begins. On the other hand, spindle amplitude has been positively correlated with the spatial extent of spindle regional recruitment (Nir et al., 2011). The frontal prominence found in amplitude decline may reflect an age-related deficit in spindle “globalization” particularly marked in this area, i.e. frontal spindles would recruit fewer brain regions in middle-aged than in younger subjects.

Intriguingly, the topography of age effects was the opposite for spindle duration, showing a posterior prominence of duration decrease, and even no significant decline in the prefrontal derivation. Cortical involvement is crucial in mediating spindle duration, as recently demonstrated by intracellular and computational investigation (Bonjean et al., 2011). Corticothalamic (CT) feedback not only triggers spike bursts in reticular thalamic neurons to initiate a spindle oscillation, but it also terminates the spindle by desynchronizing the thalamic network with the depolarisation of TC cells. Thus, spindle duration is maintained by the synchronized spiking activity of the TC system, but is interrupted when thalamic and cortical firing fall out of phase. Cortical brain aging may weaken CT synchronization more markedly in parietal and occipital regions, reducing the synchronized firing period of the TC system or prompting earlier depolarisation of TC cells, leading to premature termination of posterior spindle oscillations.

Posterior specificity of age effects was also apparent for spindle frequency, showing a slight increase from young to middle age, but was restricted to the second and third NREMPs only. Higher frequency spindles are associated with shorter durations of membrane hyperpolarization in TC cells (Steriade et al., 1993) and faster decays of inhibitory postsynaptic potentials in GABA-mediated currents (Destexhe et al., 1999b). One could argue that this mid-night increase in posterior spindle frequency reflects an age-related waning of TC hyperpolarization through an accelerated decay of GABAergic inhibition in reticular thalamic neurons. In fact, GABA decay time was found to accelerate during aging in the rat's substantia nigra reticulata (Chudomel et al., 2009) and nucleus basalis of Meynert (Rhee et al., 1998). While GABA levels in the human thalamus (McGeer and McGeer, 1980), prefrontal cortex and sensorimotor cortex (Grachev et al., 2001) have been reported to decline with normal aging, GABA receptors have rather shown relative robustness to the effects of aging (Rissman et al., 2007). However, the extent to which GABA kinetics relate to spindle topographic specificity and homeostatic processes in the aging human brain still needs further investigation. Nonetheless, our results are consistent with previous findings of lower frequency spindles in

anterior sites (i.e. “slower” spindles), and higher frequency spindles in posterior sites (i.e. “faster” spindles) in young subjects (Jankel and Niedermeyer, 1985; Jobert et al., 1992). Using similar frequency and topographical definitions of slow and fast spindles in older subjects, the age-related decrease in spindle density did not differ between spindle types and their topographic distribution remained unchanged from the twenties to the seventies. Although frequency segregation between slow and fast spindles may vary over the course of the adult lifespan, these results suggest that spindle frequency is affected only minimally by the aging process.

Age differences in intra-night dynamics were particularly marked in spindle density. Towards the end of the night, spindle density increased in the young while it remained stable in middle-aged and elderly subjects. This general trend replicates earlier findings (Guazzelli et al., 1986; Landolt et al., 1996; Wei et al., 1999) and supports the assumption of a sleep homeostasis dysregulation with advancing age (Gaudreau et al., 2001). Interestingly, density modulation over the night was topographically specific only in young subjects, as NREMP effects in anterior and posterior spindle density differed only in this age group. The most striking topographical difference occurred in early sleep: anterior derivations showed higher spindle density in the first NREMP than in the second, while posterior derivations showed the opposite. In fact, spindle density in young subjects seemed to demonstrate high anterior specificity in the first NREMP but a more homogeneous distribution in later sleep. This propensity might be lost with advancing age, as NREMP effects were not found to be topographically modulated in our middle-aged and elderly subjects. Hence, we surmise that aging alters this topographical modulation of spindle density across the night, maybe reflecting an incapacity of the brain to first promulgate early sleep anterior specificity, then to allow globalized increment in later sleep.

Men and women exhibited similar age effects from young to middle age, but some differences emerged between middle-aged and elderly subjects. Spindle density declined between middle and older age in men, while this decline was not

observed in women. On the other hand, men's spindle frequency augmented after middle age, while it diminished in women. These effects were not modulated by topography and point to a slightly more detrimental effect of age on men's spindle mechanisms than in women's. Anatomical differences could account for this phenomenon, as most studies observed a steeper age-related decline in men for several brain measures (Coffey et al., 1998; Raz et al., 2004; Xu et al., 2000). However, none of the cerebral regions implicated in spindle generation are reported to age differently as a function of sex (Raz et al., 2004; Sullivan et al., 2004).

CONCLUSIONS

Sleep spindles' evolution throughout the adult lifespan reveals highly sensitive changes and provides a valuable biomarker of regional brain aging. Its relevance to major concerns in healthy and pathological aging, notably altered sleep maintenance and memory consolidation deficits, further promotes the assessment of spindle characteristics to understand these functional difficulties. With the ongoing progress in neuroimaging techniques and multimodal methodology, future research should investigate the neural correlates of spindle changes in aging, and their impact on sleep protection, synaptic plasticity and memory processes.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by scholarships and grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors thank Valérie Mongrain and Thien Thanh Dang-Vu for thoughtful comments on the manuscript, Sonia Frenette (project coordinator), and our technicians for day-to-day study management.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no actual or potential conflicts of interest.

REFERENCES

- Aeschbach, D., Borbely, A.A. 1993. All-night dynamics of the human sleep EEG. *J Sleep Res* 2(2), 70-81.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., Martin, N., Lafortune, M., Karni, A., Ungerleider, L.G., Benali, H., Carrier, J. 2011. Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res* 217(1), 117-121.
- Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., Sejnowski, T.J. 1999. Self-sustained rhythmic activity in the thalamic reticular nucleus mediated by depolarizing GABAA receptor potentials. *Nat Neurosci* 2(2), 168-174.
- Beck, A.T., Steer, R.A. 1987. The Beck Depression Inventory. Psychological Corporation, London.
- Bergmann, T.O., Molle, M., Diedrichs, J., Born, J., Siebner, H.R. 2012. Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage* 59(3), 2733-2742.
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T., Bazhenov, M. 2011. Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci* 31(25), 9124-9134.
- Brunner, D.P., Vasko, R.C., Detka, C.S., Monahan, J.P., Reynolds, C.F., 3rd, Kupfer, D.J. 1996. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 5(3), 155-164.
- Carrier, J., Fernandez-Bolanos, M., Robillard, R., Dumont, M., Paquet, J., Selmaoui, B., Filipini, D. 2007. Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on nocturnal sleep. *Neuropsychopharmacology* 32(4), 964-972.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D.J., Kupfer, D.J., Monk, T.H. 2001. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38(2), 232-242.

- Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B., Filipini, D. 2009. Effects of caffeine on daytime recovery sleep: A double challenge to the sleep-wake cycle in aging. *Sleep Med* 10(9), 1016-1024.
- Chudomel, O., Herman, H., Nair, K., Moshe, S.L., Galanopoulou, A.S. 2009. Age- and gender-related differences in GABAA receptor-mediated postsynaptic currents in GABAergic neurons of the substantia nigra reticulata in the rat. *Neuroscience* 163(1), 155-167.
- Coffey, C.E., Lucke, J.F., Saxton, J.A., Ratcliff, G., Unitas, L.J., Billig, B., Bryan, R.N. 1998. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 55(2), 169-179.
- Contreras, D., Destexhe, A., Sejnowski, T.J., Steriade, M. 1997. Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J Neurosci* 17(3), 1179-1196.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., Colrain, I.M. 2002. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol* 113(10), 1615-1622.
- Dang-Vu, T.T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., Degueldre, C., Balteau, E., Phillips, C., Luxen, A., Sejnowski, T.J., Maquet, P. 2011. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(37), 15438-15443.
- De Gennaro, L., Ferrara, M. 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* 7(5), 423-440.
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M. 1999a. Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience* 92(2), 427-443.
- Destexhe, A., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J. 1999b. Thalamic and thalamocortical mechanisms underlying 3 Hz spike-and-wave discharges. *Prog Brain Res* 121, 289-307.
- Dijk, D.J., Beersma, D.G., van den Hoofdakker, R.H. 1989. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging* 10(6), 677-682.

- Finelli, L.A., Borbely, A.A., Achermann, P. 2001. Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *Eur J Neurosci* 13(12), 2282-2290.
- Fjell, A.M., Walhovd, K.B. 2010. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 21(3), 187-221.
- Fjell, A.M., Westlye, L.T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D.H., Greve, D.N., Fischl, B., Dale, A.M., Walhovd, K.B. 2009. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb Cortex* 19(9), 2001-2012.
- Fogel, S.M., Smith, C.T. 2006. Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res* 15(3), 250-255.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., Born, J. 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 22(15), 6830-6834.
- Gaudreau, H., Carrier, J., Montplaisir, J. 2001. Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res* 10(3), 165-172.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14(1 Pt 1), 21-36.
- Gottselig, J.M., Bassetti, C.L., Achermann, P. 2002. Power and coherence of sleep spindle frequency activity following hemispheric stroke. *Brain* 125(Pt 2), 373-383.
- Grachev, I.D., Swarnkar, A., Szeverenyi, N.M., Ramachandran, T.S., Apkarian, A.V. 2001. Aging alters the multichemical networking profile of the human brain: an in vivo (1)H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 77(1), 292-303.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T.C., Maggini, C. 1986. Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63(6), 526-539.

- Jankel, W.R., Niedermeyer, E. 1985. Sleep spindles. *J Clin Neurophysiol* 2(1), 1-35.
- Jernigan, T.L., Archibald, S.L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A.C., Stout, J.C., Bonner, J., Hesselink, J.R. 2001. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* 22(4), 581-594.
- Jobert, M., Poiseau, E., Jahnig, P., Schulz, H., Kubicki, S. 1992. Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 26(4), 210-217.
- Knoblauch, V., Martens, W.L., Wirz-Justice, A., Cajochen, C. 2003. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clin Neurophysiol* 114(12), 2258-2267.
- Landolt, H.P., Borbely, A.A. 2001. Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol* 112(2), 369-377.
- Landolt, H.P., Dijk, D.J., Achermann, P., Borbely, A.A. 1996. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 738(2), 205-212.
- McGeer, E.G., McGeer, P.L. 1980. Aging and neurotransmitter systems. *Adv Biochem Psychopharmacol* 23, 305-314.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L.G., Carrier, J. 2008. Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep* 31(8), 1149-1156.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., Montplaisir, J. 2001. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol* 112(3), 521-527.
- Nir, Y., Staba, R.J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Fried, I., Tononi, G. 2011. Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70(1), 153-169.
- Petit, D., Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L., Montplaisir, J. 2004. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 56(5), 487-496.

- Principe, J.C., Smith, J.R. 1982. Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep* 5(1), 73-84.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K.M., Williamson, A., Acker, J.D. 2004. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 25(3), 377-396.
- Rechtschaffen, A., Kales, A.A. 1968. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Bethesda, MD.
- Rhee, J.S., Jin, Y.H., Akaike, N. 1998. Developmental changes of GABA(A) receptor-chloride channels in rat Meynert neurons. *Brain Res* 779(1-2), 9-16.
- Rissman, R.A., De Blas, A.L., Armstrong, D.M. 2007. GABA(A) receptors in aging and Alzheimer's disease. *J Neurochem* 103(4), 1285-1292.
- Robillard, R., Prince, F., Filipini, D., Carrier, J. 2011. Aging worsens the effects of sleep deprivation on postural control. *PLoS One* 6(12), e28731.
- Rosanova, M., Ulrich, D. 2005. Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci* 25(41), 9398-9405.
- Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Greve, D.N., Desikan, R.S., Busa, E., Morris, J.C., Dale, A.M., Fischl, B. 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 14(7), 721-730.
- Salat, D.H., Greve, D.N., Pacheco, J.L., Quinn, B.T., Helmer, K.G., Buckner, R.L., Fischl, B. 2009. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 44(4), 1247-1258.
- Schabus, M., Dang-Vu, T.T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., Darsaud, A., Degueldre, C., Desseilles, M., Gais, S., Phillips, C., Rauchs, G., Schnakers, C., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Luxen, A., Maquet, P. 2007. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human

- non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., Parapatics, S., Saletu, B., Klimesch, W., Zeitlhofer, J. 2006. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci* 23(7), 1738-1746.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Toga, A.W. 2004. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist* 10(4), 372-392.
- Steriade, M. 1994. Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J Psychiatry Neurosci* 19(5), 354-358.
- Steriade, M. 2006. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137(4), 1087-1106.
- Steriade, M., McCarley, R.W. 2005. Brain control of wakefulness and sleep. 2nd ed. Springer, New York.
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262(5134), 679-685.
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M., Serventi, K.L., Pfefferbaum, A. 2004. Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging* 25(2), 185-192.
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Sejnowski, T.J., Steriade, M. 2001. Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thalamus & Related Systems* 1(01), 53-69.
- Tisserand, D.J., van Boxtel, M.P., Pruessner, J.C., Hofman, P., Evans, A.C., Jolles, J. 2004. A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex* 14(9), 966-973.
- Van Der Werf, Y.D., Tisserand, D.J., Visser, P.J., Hofman, P.A., Vuurman, E., Uylings, H.B., Jolles, J. 2001. Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging. A magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *Brain Res Cogn Brain Res* 11(3), 377-385.

- Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A., Dijk, D.J. 1999. Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neurosci Lett* 260(1), 29-32.
- Xu, J., Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Iijima, K., Okada, K., Yamashita, K. 2000. Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(1), 112-118.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P., Saletu, B. 1997. Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *J Sleep Res* 6(3), 149-155.

TABLE 1

Polysomnographic sleep variables [mean (SD)] in young, middle-aged and elderly men and women

	Young		Middle-aged		Elderly		Main effect (<i>P</i>)		Effect
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Age	Sex	
Age	23.1 (2.4)	23.7 (2.6)	51.7 (3.9)	51.8 (5.0)	64.0 (3.1)	63.7 (3.3)	-	n.s.	
Sleep latency (min)	10.4 (6.7)	11.9 (6.5)	9.5 (4.7)	12.6 (7.0)	21.4 (18.8)	14.5 (19.6)	0.02	n.s.	Y=M<E
Sleep duration (min)	435.3 (37.3)	434.0 (41.5)	402.3 (41.7)	399.6 (63.8)	387.7 (41.3)	418.0 (42.1)	0.001	n.s.	Y>M=E
Sleep efficiency (%)	93.5 (3.0)	94.6 (4.2)	90.4 (5.2)	87.7 (8.6)	85.0 (8.4)	89.8 (4.9)	0.0001	n.s.	Y>M=E
Stage NREM (%)	76.8 (4.4)	76.3 (4.9)	79.8 (3.4)	76.6 (5.7)	79.7 (5.3)	79.4 (5.2)	0.03	n.s.	Y<M=E
Stage REM (%)	23.2 (4.4)	23.8 (4.9)	20.2 (3.4)	23.4 (5.7)	20.3 (5.3)	20.6 (5.1)	0.03	n.s.	Y>M=E
NREMP1 (min)	82.8 (28.0)	96.4 (41.8)	96.4 (22.4)	107.7 (59.0)	113.7 (59.7)	118.7 (35.1)	0.04	n.s.	Y=M<E
NREMP2 (min)	114.3 (26.3)	112.8 (36.4)	102.9 (28.0)	113.6 (47.2)	117.7 (39.3)	130.1 (44.5)	n.s.	n.s.	
NREMP3 (min)	109.0 (26.6)	101.7 (26.4)	112.9 (32.0)	99.0 (33.7)	110.3 (46.0)	101.3 (28.4)	n.s.	n.s.	
NREMP4 (min)	96.9 (29.6)	89.2 (21.5)	87.5 (25.4)	88.1 (28.0)	86.9 (34.9)	88.6 (38.9)	n.s.	n.s.	

Untransformed mean (standard deviation); NREMP1-4, first to fourth NREM sleep period duration; Y, young; M, middle-aged; E, elderly; n.s., non significant; *P* values were considered significant at < 0.05

FIGURE 1

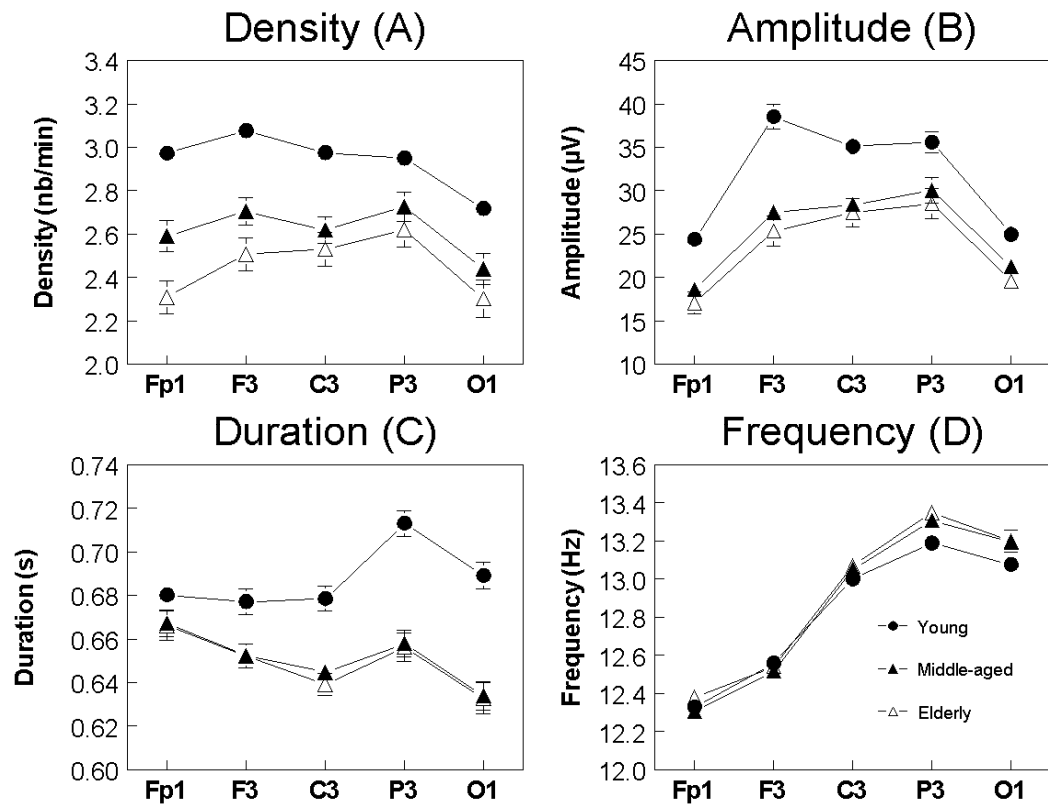


Fig. 1. All-night spindle characteristics (Mean \pm SE).

FIGURE 2

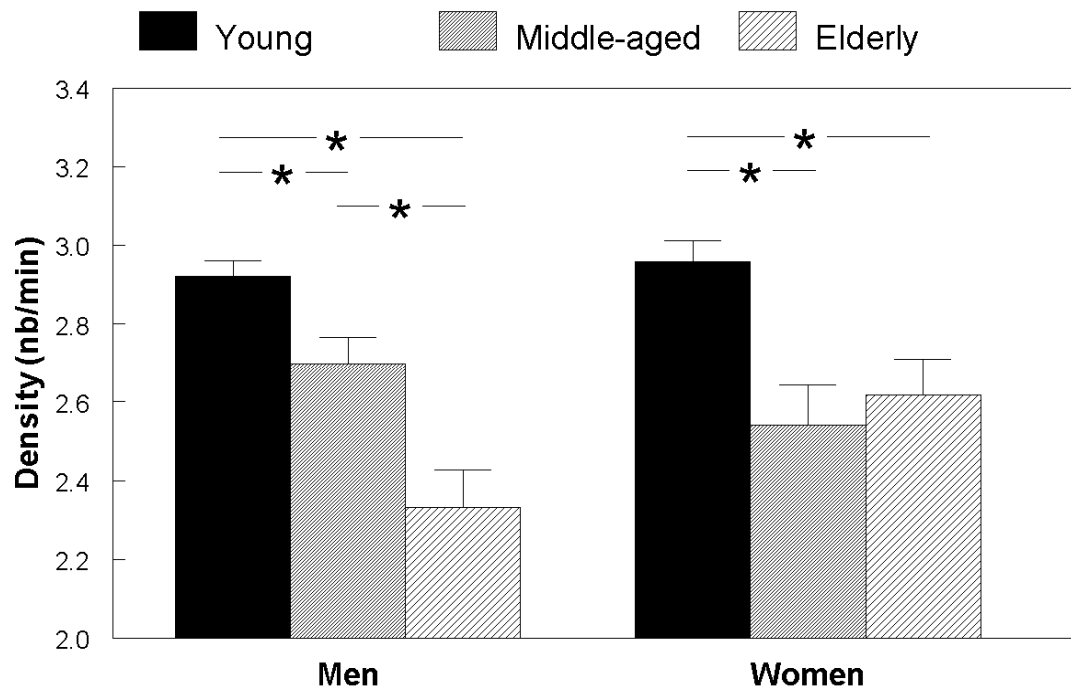


Fig. 2. Spindle density in men and women in the three age groups (Mean \pm SE).

* $P < 0.05$ in post-hoc analysis.

FIGURE 3

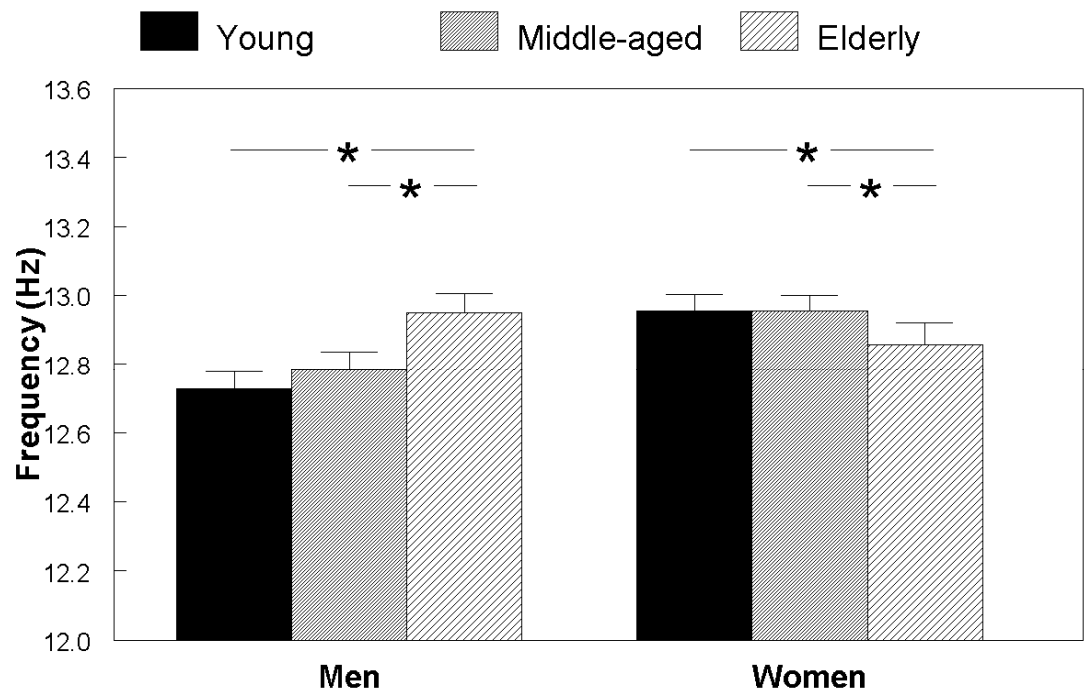


Fig. 3. Spindle frequency in women and men in the three age groups (Mean \pm SE).

* $P < 0.05$ in post-hoc analysis.

FIGURE 4

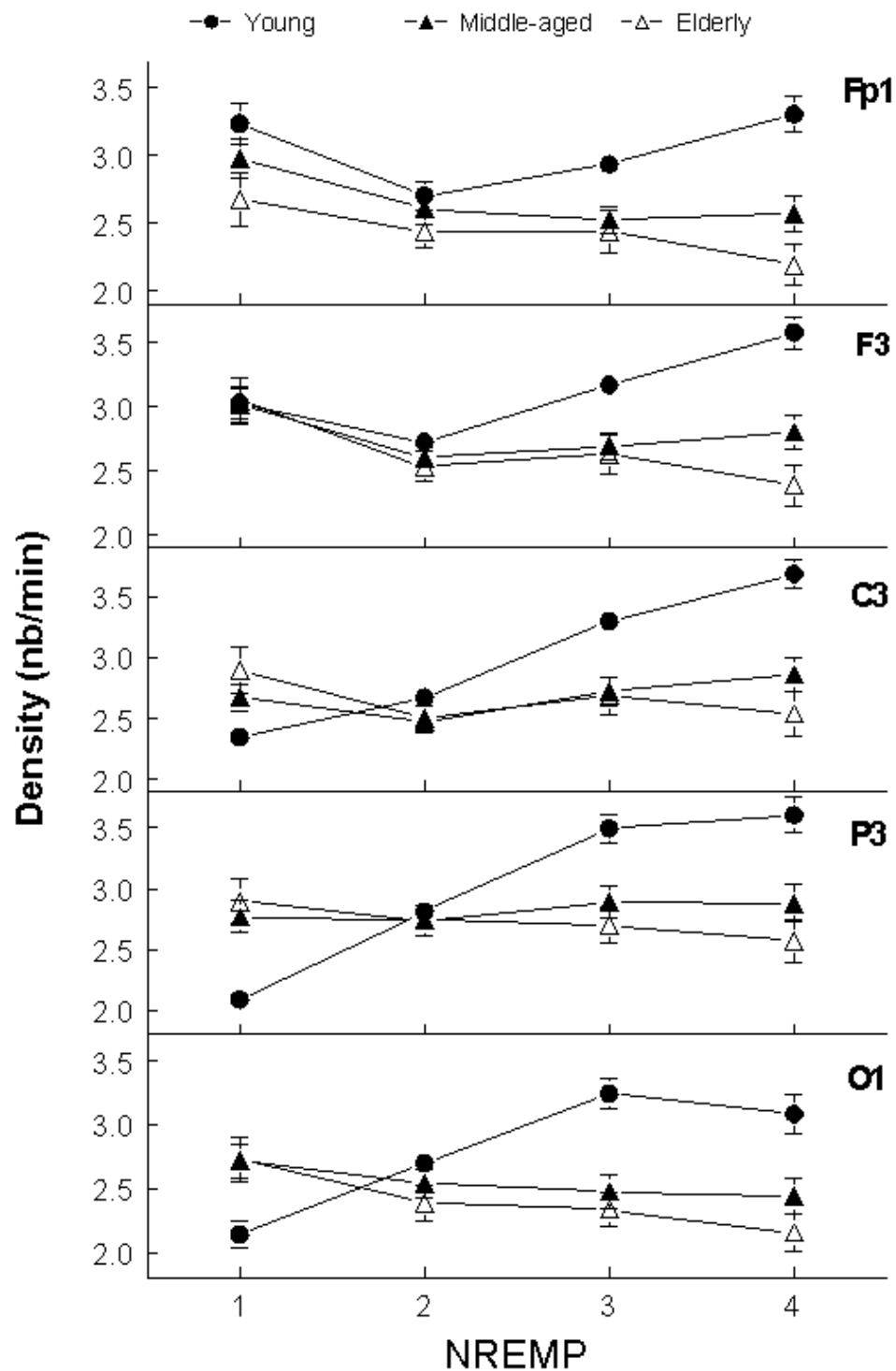


Fig. 4. Spindle density across NREMP (Mean \pm SE). NREMP1-4, first to fourth NREM sleep periods.

FIGURE 5

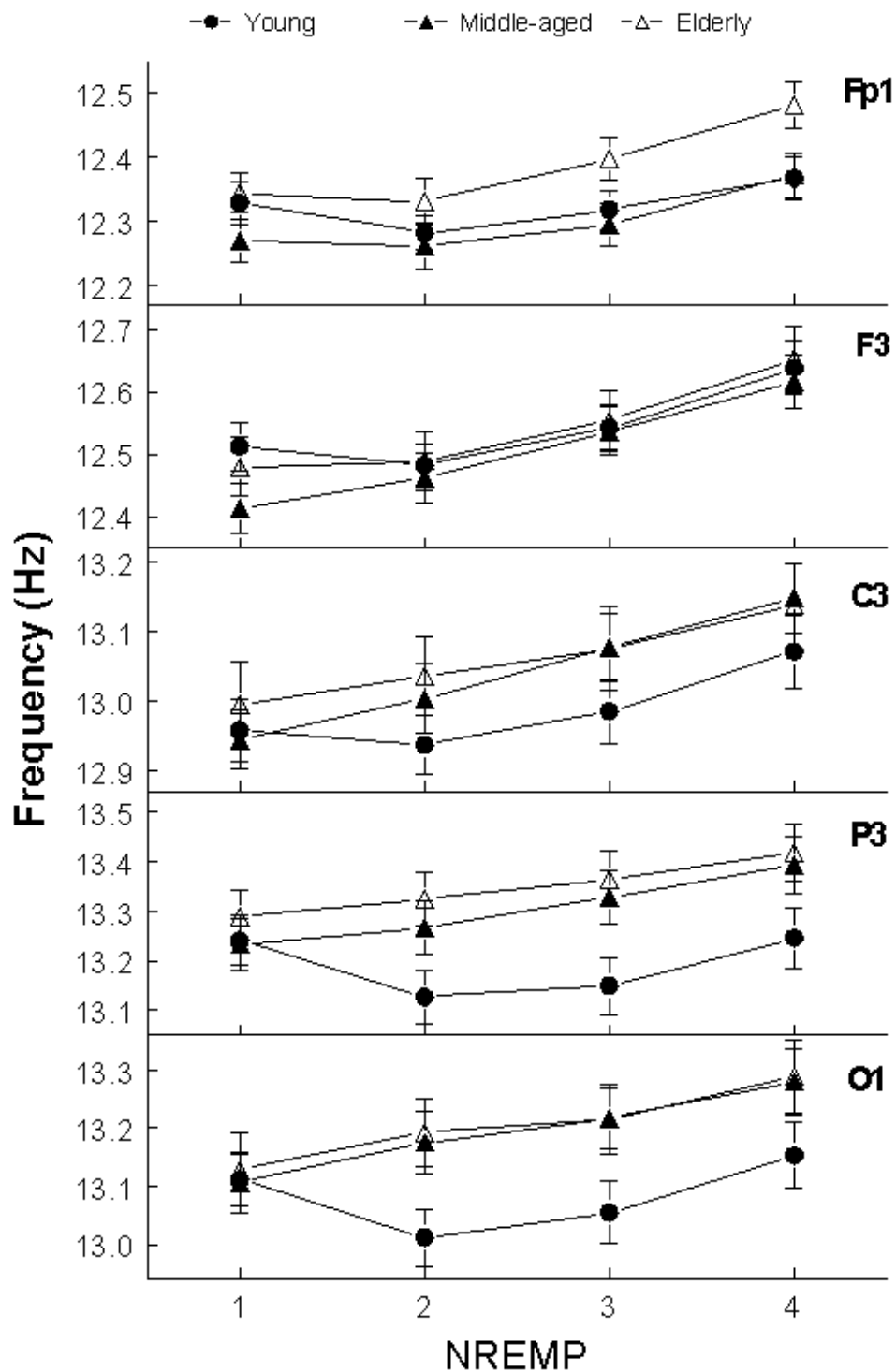


Fig. 5. Spindle frequency across NREMP (Mean \pm SE). NREMP1-4, first to fourth NREM sleep periods.

SUPPLEMENTARY DATA

SUPPLEMENTARY ANALYSES

Age, sex and topography differences in spindle characteristics on the right brain hemisphere were assessed using three-way mixed design ANOVAs with two independent factors (age group: young, middle-aged, elderly; sex) and one repeated measure (derivation: Fp2, F4, C4, P4, O2) on four spindle variables: density (nb/min), amplitude (μ V), duration (s) and frequency (Hz). An additional three-way mixed ANOVA, with two independent factors (age group; sex) and one repeated measure (derivation), was performed on the percentage of total sleep time occupied by spindle activity. *P* values for repeated measures were adjusted for sphericity with Huynh-Feldt correction, but original degrees of freedom are reported. Contrast analyses were performed when significant interactions were found, and differences in main effects were assessed with post-hoc Tukey tests (all *P*-levels < 0.05).

SUPPLEMENTARY RESULTS

Age effects on spindle density varied with derivations (Fig. S1A; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 3.8$, $p < 0.01$). Age-related differences were more prominent in anterior (i.e. Fp2 and F4; $F(2,108) > 27.5$, $p < 0.0001$) than in central (i.e. C4; $F(2,108) = 21.0$, $p < 0.0001$) and posterior sites (i.e. P4 and O2; $F(2,108) < 13.9$, $p < 0.0001$). Post-hoc analyses revealed higher spindle density in young than in middle-aged subjects in all derivations, and higher density in middle-aged than in elderly subjects in Fp2 and F4 only. Age effects in spindle density differed between men and women, and these sex differences were independent of derivations (age group * sex interaction: $F(2,108) = 3.4$, $p < 0.05$). Middle-aged men showed lower spindle density than young men and higher density than elderly men, whereas middle-aged women showed lower spindle density than young women but did not differ from elderly women.

Age effects on spindle amplitude varied with derivations (Fig. S1B; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 12.8$, $p < 0.0001$). Age-related differences were more prominent in F4 ($F(2,108) = 30.3$, $p < 0.0001$) than in the other sites

($F(2,108) < 14.8$, $p < 0.001$). Post-hoc analyses revealed higher spindle amplitude in young subjects than in both older groups in all derivations. No difference was found between middle-aged and elderly subjects for any derivation. No significant interaction with sex was found.

Age effects on spindle duration varied with derivations (Fig. S1C; age group * derivation interaction: $F(8,432) = 6.9$, $p < 0.0001$). Age-related differences were more prominent in central and posterior sites ($F(2,108) > 19.9$, $p < 0.0001$) than in the frontal site ($F(2,108) = 4.9$, $p < 0.01$), with Fp1 failing to reach significance. For all derivations but Fp1, young subjects showed longer spindle duration than both older groups, and middle-aged subjects did not differ from elderly subjects. No sex effect was found.

Spindle frequency did not show a significant age group * derivation interaction (Fig. S1D; $F(8,432) = 2.0$, $p = 0.10$). Age effects differed between men and women, independently of derivations (age group * sex interaction: $F(2,108) = 4.9$; $p < 0.01$). Young and middle-aged men showed lower spindle frequency than elderly men, whereas young and middle-aged women showed higher spindle frequency than elderly women. No difference was found between young and middle-aged subjects, neither in men nor in women.

Finally, the percentage of total sleep time occupied by spindle activity did not show any significant interaction, but differed between age groups (age group main effect: $F(2,108) = 6.9$, $p < 0.01$). Young subjects showed higher percentage of spindle activity than middle-aged and elderly subjects. The two latter age groups did not differ on this variable (Fig. S2).

SUPPLEMENTARY FIGURE 1

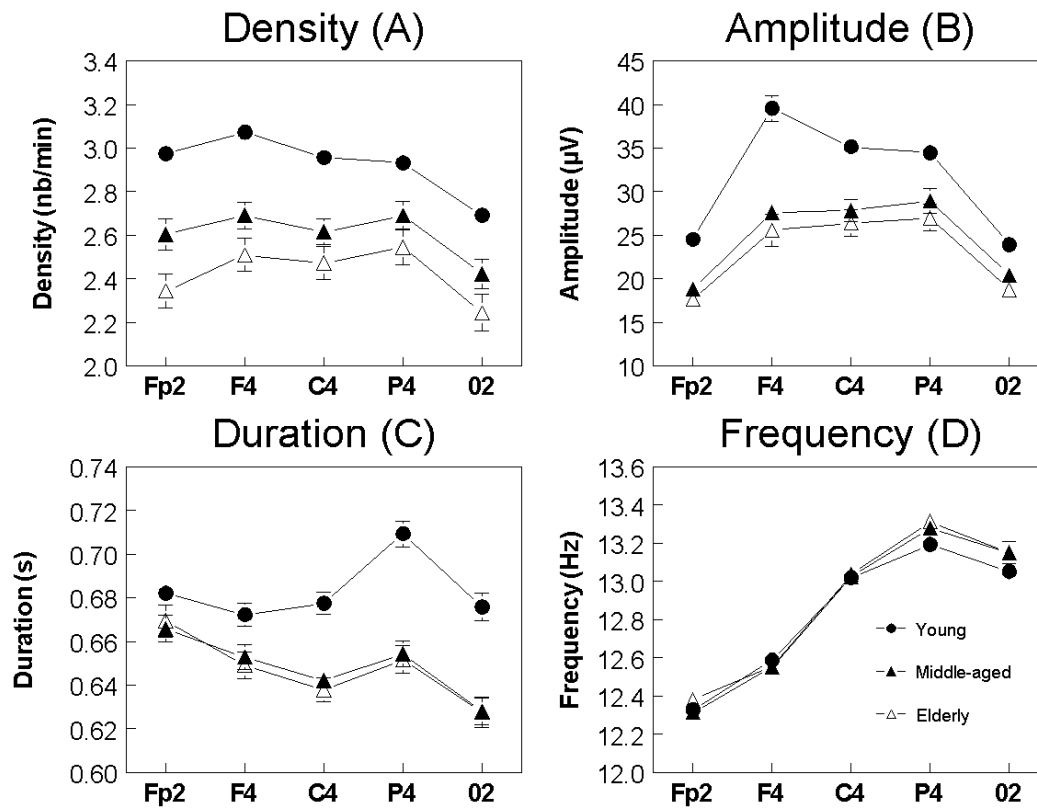


Fig. S1. All-night spindle characteristics in right parasagittal derivations (Mean \pm SE).

SUPPLEMENTARY FIGURE 2

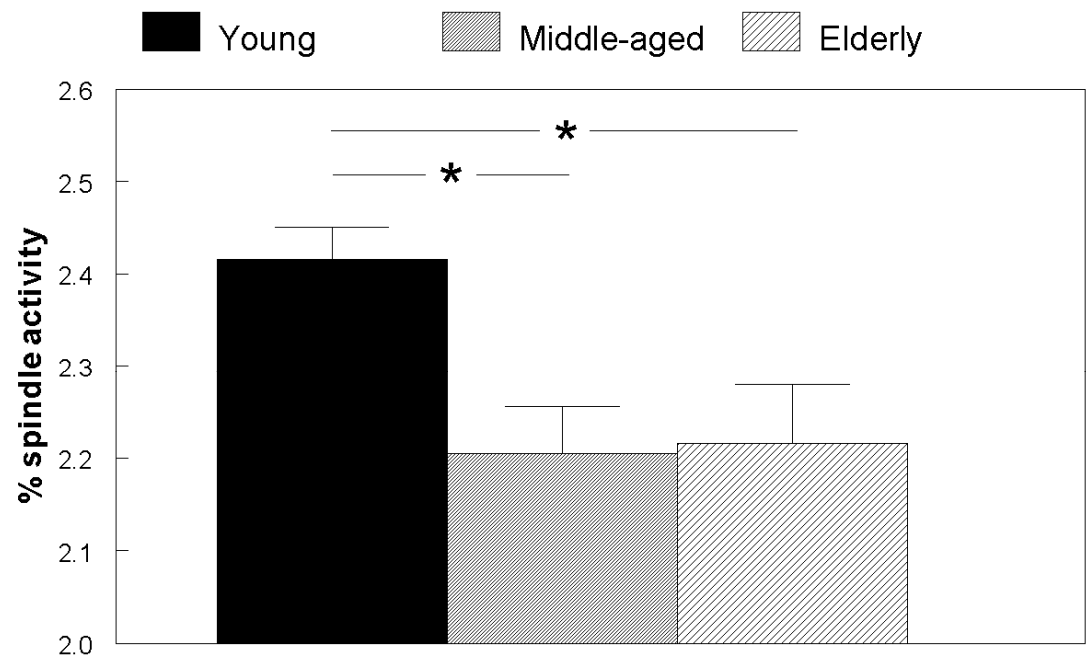


Fig. S2. Percentage of total sleep time occupied by spindle activity in the three age groups (Mean \pm SE). * $P < 0.05$ in post-hoc analysis.

**ARTICLE 2 : HEMODYNAMICS OF SLEEP SLOW WAVES DURING
RECOVERY SLEEP IN YOUNG AND OLDER HUMANS**

**Nicolas Martin^{a,b,c}, Jonathan Godbout^d, Marjolaine Lafortune^{a,b,c}, Philippe
Pouliot^{e,f}, Frédéric Lesage^{e,f}, Jean-Marc Lina^d, Pierre Maquet^{g,h}, Julien
Doyon^{a,c}, and Julie Carrier^{a,b,c}**

^aDepartment of psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada H2V 2S9.

^bCenter for advanced research in sleep medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, QC, Canada H4J 1C5.

^cFunctional imaging unit, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada H3W 1W6.

^dÉcole de technologie supérieure, Montreal, QC, Canada H3C 1K3.

^eDépartement de génie électrique and Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal, Montreal, QC, Canada H3C 3A7.

^fInstitut de cardiologie de Montréal, Centre de recherche, Montreal, QC, Canada H1T 1C8.

^gCyclotron Research Centre, University of Liege, B4000 Liege, Belgium.

^hDepartment of Neurology, CHU Sart Tilman, B4000 Liege, Belgium.

**En préparation pour soumission dans
Journal of Sleep Research**

SUMMARY

Sleep slow waves are defining electroencephalographic events and markers of non-rapid eye movement sleep. Variations in slow wave characteristics are thought to reflect the extent of cortical synchronization and regional recruitment of the underlying neural activity. Aging locally reduces slow wave density and amplitude, as well as structural and functional brain measures, yet evidence is lacking on the relationship between slow wave characteristics and functional brain activity in the elderly. Using simultaneous electroencephalographic and functional MRI recordings in young and older healthy humans, we identified brain regions where hemodynamic variations of neural activity were coupled with slow wave onset and modulated by slow wave amplitude. Sleep was initiated in the morning after 26 hours of sleep deprivation. Slow waves were identified on the electroencephalogram using an automated detection algorithm, then modeled for coupling with functional MRI acquisitions using an event-related statistical design. Slow wave onset correlated with increased activation in the pons in both age groups, and with the additional recruitment of a set of posterior cortical regions in the elderly. Slow wave amplitude modulated hemodynamic responses in a wide array of cortical and subcortical regions in the elderly, yet age-related differences were restricted to the frontal, precentral and piriform areas. These results are first to describe hemodynamic variations related to slow waves in the elderly, and provide insights into neural functions during sleep in aging.

Keywords: sleep oscillations; electroencephalography; functional MRI; aging.

INTRODUCTION

Non-rapid eye movement (NREM) sleep is a dynamic neurophysiological state in which brain activity is driven by endogenous firing rhythms emerging from neuronal assemblies. Traditional surface electroencephalography (EEG) revealed these rhythms as identifiable neural events, whose characteristics are thought to reflect the specific neural properties underlying the resulting oscillations. Along with the sleep spindle, the most notable NREM sleep oscillation is the slow wave (SW), characterized as high amplitude ($>75\mu\text{V}$) and low frequency ($<4\text{Hz}$) events occurring at higher rates in the deepest stages of NREM sleep.

Unit recordings in animals and humans have related the SW to the synchronized activity of cortical neurons during NREM sleep (1, 2). The SW negative and positive deflections are coupled with phases of neural hyperpolarization and depolarization, respectively, during which neurons exhibit ceased firing (down-state, OFF period) followed by high firing rates (up-state, ON period). Cortical neurons transition from one phase to another in progressively widespread synchrony, grouping neural activity from distal parts of the brain (3). The size of the neuronal population involved in a given oscillation is reflected in the amplitude of the SW, with larger events associated with a larger extent of regional recruitment (4).

The regional specificity of SW occurrence has been successfully described in humans using combined EEG-functional MRI (fMRI) recordings and high-density EEG source modeling. Local brain activity is consistently increased in response to SW onset in the inferior and middle frontal gyri, parahippocampal gyrus, precuneus, posterior cingulate cortex, pontine tegmentum, midbrain and cerebellum (5). SWs were found to originate more often around the insula and the cingulate gyrus, and to propagate posteriorly along midline structures (6, 7). Although little is known on how SW characteristics influence regional activity, Dang-Vu and colleagues (5) did report that variations in SW amplitude modulate hemodynamic responses to SWs in the inferior frontal gyrus, hippocampus, pons and cerebellum.

SWs are believed to regulate the functional processes of sleep and cognition, both of which are challenged through senescence (8). SW density and amplitude are reduced in normal aging, more prominently in anterior brain areas, and more markedly after sleep deprivation (9, 10). Interestingly, regional specificity is also evident in brain aging, as frontal and temporal cortices are particularly vulnerable to declines in grey and white matter volume, cortical thickness, neuronal size, cerebral blood flow and oxygen consumption rate (11-13). In a recent study, age-related declines in local SW density and amplitude were indeed correlated with changes in the cortical thickness of brain regions specifically reported to be functionally involved in SW generation and propagation (14). However, the relationship between age, SW characteristics and functional brain activity is still poorly understood.

In the present study, we aimed to characterize functional variations related to SW events and their modulation by SW amplitude throughout adulthood. NREM sleep recordings in young and older healthy humans were acquired in the morning after 26 hours of sleep deprivation, i.e. in conditions of enhanced age effects on SW characteristics. EEG recordings were combined with simultaneous fMRI acquisitions to enable the precise coupling of SW events with the underlying hemodynamic responses. We hypothesize that frontal brain regions reported to be involved in SW generation (5, 7) and to be most affected by age (12, 13) will exhibit stronger SW-related functional variations in young compared to older subjects.

MATERIALS AND METHODS

POPULATION

Thirty-nine healthy, right-handed volunteers completed the research protocol. From this sample, 4/20 young and 4/19 older subjects did not reach sufficient sleep time or data quality and were excluded from the analyses. Young (n=16; 7 females; 20-30 years, M=23.06, SD=3.34) and older subjects (n=15; 9 females; 52-69 years, M=59.47, SD=5.89) did not differ in schooling years nor in body

mass index (Table 1). All participants underwent urinal and blood sample analysis (complete blood count; serum chemistry including hepatic and renal functions; prolactin level; testosterone level in men; and estrogen, follicle stimulating hormone, and luteinizing hormone levels in women) to rule out any significant medical condition. All were free from sleep apnea and periodic leg movement syndromes (index per hour < 10) as assessed by standard polysomnography. None reported neurological or psychiatric illness history, sleep complaints, smoking, excessive caffeine consumption (> 6 cups per day), or use of central nervous system-affecting medication. None engaged in night work or transmeridian travel in the 3 months prior to the experiment, nor showed indication of depression (21-item Beck Depression Inventory < 11) (15). All participants gave their written informed consent and received financial compensation. The study was approved by the research ethics board of the Regroupement Neuroimagerie Québec.

EXPERIMENTAL DESIGN

Subjects followed a regular sleep-wake schedule based on their habitual bed and wake times (± 30 minutes) 7 days prior to data acquisition, as monitored by wrist actigraphy and daily sleep diaries (Table 1). They were instructed to avoid naps, intense physical activity, and caffeine- or alcohol-containing beverages on admission day. Subjects arrived at the laboratory 12 hours after their habitual wake time in a quiet, light controlled (<15 lux) room, where they performed psychomotor vigilance tasks hourly. At all time, technicians were present to make sure subjects stayed awake. Scanning sessions started two hours after subjects' habitual wake time, after 26 hours of sleep deprivation. Subjects were asked to relax and let themselves fall asleep in the scanner while EEG and fMRI data were acquired continuously. The scanning session ended 90 minutes after scan start, or less if subjects expressed the will to end prematurely by button press.

EEG DATA ACQUISITION AND ANALYSIS

Scalp-surface EEG and electrocardiography (ECG) were recorded simultaneously with fMRI acquisitions using a 64-electrode cap (BrainCap MR;

Brain Products) and 3 bipolar electrodes (Brain Products). Electrode-skin impedance was kept below 5 k Ω (plus 10 k Ω built-in resistors) using abrasive paste (Nuprep; Weaver and Company) and electrode gel (Electro-gel; Electro-cap International) to ensure stable data acquisition throughout the recording session. Data were recorded with two 32-channel amplifiers (BrainAmp MR plus, Brain Products) and one 16-channel amplifier (BrainAmp ExG MR, Brain Products), and were transmitted via fiber-optic cables to a computer outside the scanning room, where the EEG system was synchronized to the scanner clock. Data were analog-filtered (0.016-250 Hz) and digitized (5 kHz sampling rate; 500 nV resolution) with BrainVision Recorder 1.20 (Brain Products). Sleep was monitored online with BrainVision RecView (Brain Products).

For analysis, EEG data were down-sampled to 250 Hz, low-pass filtered with an infinite impulse response filter (-48 dB at 70 Hz), and re-referenced from FCz to averaged mastoids (i.e. TP9 and TP10). Scanner gradient artifacts were removed by adaptive subtraction (16) with BrainVision Analyzer (Brain Products). Ballistocardiographic artifact correction was performed with an algorithm based on constrained independent component analysis (17). Movement artifacts were detected with an automatic algorithm (18), and further artifacts were identified by visual inspection. Sleep stages were visually scored in 30-second epochs according to standard criteria (19). NREM sleep events were detected with previously published automatic algorithms (9, 20) on artifact-free NREM epochs in midline, left and right parasagittal derivations (i.e. Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2). For SW events, data were bandpass filtered with a linear phase finite impulse response (FIR) filter (-3dB at 0.3 and 4.0 Hz). SW amplitude was defined as the difference in voltage between the negative and positive peaks of the unfiltered signal, expressed in microvolts (μ V). Detection criteria were as follows: 1) negative peak $<40 \mu$ V, 2) peak-to-peak amplitude $>75 \mu$ V, 3) duration of negative deflection >125 ms and <1500 ms, and 4) duration of positive deflection <1000 ms (5, 6, 9). Spindle events – the other defining oscillation of NREM sleep – were also detected to account for any overlapping activity with SW events. For

spindles, data were bandpass filtered (FIR; -3dB at 11.1 and 14.9 Hz) and thresholded at the 95th percentile of the signal's root mean square. Detection occurred when consecutive suprathreshold time points (250 ms time window) reached duration criterion (>500 ms and <3000 ms) (20, 21). All detections were subsequently validated by visual inspection and were included as events in the fMRI analyses. SW and spindle onsets were time-locked with the first event appearing on any derivation outside 300 ms (SW) or 900 ms (spindle) of the last event. Only stable N2 and N3 periods of uninterrupted sleep were considered for further analysis, thresholded at a minimum of 3 minutes and 20 SW events.

FMRI DATA ACQUISITION AND ANALYSIS

FMRI time series were acquired using a 3 Tesla scanner (Magnetom Trio, Siemens) with an echo planar imaging sequence (voxel size = $3.4 \times 3.4 \times 3.0$ mm³; 32 transversal slices; repetition time [TR] = 2460 ms; echo time [TE] = 40 ms; flip angle = 90°; field of view [FOV] = 220 mm; delay = 0 ms). In addition, a structural T1-weighted image was acquired with a magnetization-prepared rapid gradient echo sequence (voxel size = $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ mm³; 176 sagittal slices; TR = 2300 ms; TE = 2,91 ms; flip angle = 9°; FOV = 256 mm). Subject's head was immobilized in the head coil by a vacuum pad to minimize head movement artifacts, and subject's axial position was shifted 40 mm towards the feet relative to the standard iso-center position to reduce scanner gradient artifacts on the EEG (22).

Event-related fMRI analyses were performed with Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) running on Matlab 7.11 (MathWorks). For each EEG determined sleep period, corresponding fMRI volumes were extracted from the complete fMRI time series and constituted a session. Functional images were realigned and coregistered to the structural image, which was segmented and spatially normalized conforming to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) space. Data normalization and smoothing was performed using DARTEL (23) to take into account morphological changes

with age. Processed functional images were included in a fixed effects analysis where events were modeled as regressors in the individual design matrix. Modeling of the SW events included one onset regressor – set at the event’s peak EEG negativity – and one parametric modulator accounting for the event’s amplitude. Spindle-related variance was also modeled with one onset regressor. Event regressors were convolved with the three canonical basis functions (hemodynamic response function with its time and dispersion derivatives). Additionally, vectors modeling interactions between regressors were included to account for the hemodynamic response nonlinearity for events proximate in time (Volterra series) (24). Nuisance regressors also included head movement parameter estimates (translations in x, y and z directions and rotations around x, y and z axes) and cardiac cycle modeling using ECG-derived R-R interval estimates. Low frequency drifts from the time series were removed using 128 s high-pass filters, and serial correlations were estimated using an autoregressive model with restricted maximum likelihood (ReML).

To test SW effects at the group level, linear contrasts were computed, and the resulting individual t-maps were smoothed and entered in a random effects analysis. For each age group, the main effect of SW onset, and the interaction between SW onset and its parametric modulator (SW amplitude), were assessed using one-way ANOVAs with the canonical basis set (three levels) as factor. To evaluate age differences in the parametric modulation of SW onset by SW amplitude, an ANOVA with two factors – canonical basis set (three levels) and age group (two levels) – was performed. The error covariance was assumed unequal between regressors and was estimated with ReML. Statistical significance for the resulting F-maps was thresholded at $P < 0.001$ (uncorrected), and correction for multiple comparisons was applied in regions of interest previously identified in neuroimaging studies on NREM sleep ($P < 0.05$; small volume correction with 10 mm sphere radius).

[INSERT TABLE 1 ABOUT HERE]

RESULTS

Total sleep duration, NREM sleep stage percentages, and mean SW density and amplitude are summarized for each age group in Table 1. Compared to young subjects, older participants spent less time asleep, and had a lower proportion of deeper N3 sleep, fewer SWs per minute and lower SW amplitudes. Periods of uninterrupted NREM sleep ranged from 1 to 6 across subjects; in the young age group, periods averaged 15 minutes and 542 SW events, while in the older age group, periods averaged 11 minutes and 153 SW events.

In a first analysis, variations in brain activity related to the onset of SW events were assessed for each age group. The hemodynamic responses to SW onset were contrasted to the baseline NREM sleep activity, consisting of diffuse neural oscillations in the theta, alpha and beta frequency bands, taking into account the variance explained by spindle events. Young subjects showed significant brain activity increases in the pons and the right temporoparietal junction, while older subjects also showed activity increases in the pons, in addition to the right superior temporal gyrus, superior parietal lobule and posterior cingulate cortex, as well as in the left postcentral gyrus (Table 2; Fig. 1). However, direct response comparison between age groups was not warranted because of differences in baseline activities.

[INSERT TABLE 2 AND FIGURE 1 ABOUT HERE]

In a second analysis, we assessed how variations in SW amplitude modulated regional brain activity related to the onset of SW events. First, interactions between SW amplitude and hemodynamic responses to SW onset were tested in each age group. In young subjects, no significant interaction was found in any brain region, suggesting that SW effects on brain activity were independent of SW amplitude in this age group. In older subjects, significant interactions were found bilaterally in multiple temporal regions (middle and superior gyri, temporopolar area), in the left inferior and middle frontal gyri, pre- and postcentral gyri, supramarginal gyrus and superior parietal lobule, in the right piriform cortex, as

well as in subcortical structures such as the left hippocampus and the right striatum (caudate nucleus, putamen) (Table 3). The modulation of brain activity by SW amplitude was found to be positive in all regions except for the hippocampus and several temporal areas (left and right middle temporal gyri, left superior temporal gyrus), suggesting that, in general, larger SW amplitudes are associated with larger brain activity increases within this age group.

[INSERT TABLE 3 AND FIGURE 2 ABOUT HERE]

Finally, modulations of brain activity by SW amplitude were directly compared between age groups. Significant differences between young and older subjects were found in the left inferior frontal gyrus, the right orbitofrontal cortex, the left precentral gyrus, and the right piriform cortex (Table 3). In the frontal, orbitofrontal and piriform regions, positive modulations were observed in both age groups and appeared stronger in older subjects compared to the young. In the precentral gyrus, a negative modulation was observed in the young age group, whereas a positive modulation was found in the older age group (Fig. 2).

DISCUSSION

Using simultaneous EEG and fMRI sleep recordings in young and older humans, we identified brain regions where neural activity consistently varied in response to SW events, and characterized how variations in SW amplitude modulated this activity. Our results yielded three main findings: 1) SW events generated an increase in brain activity in young as well as in older participants; 2) SW amplitude modulates brain responses to SW events in older subjects; 3) modulation of brain responses by SW amplitude may differ between age groups.

Consistent with previous reports in young individuals (5, 7), our results indicated neural activity increases coupled with SW onset, both in young and older subjects. Evidence of strong neural firing during the depolarizing phase of the SW is well documented in young animals and humans (1, 2), and was shown to be further enhanced after sleep deprivation (25). Our results extend these evidences to

the elderly, showing that metabolic requirements for SW active states are still triggered high and above baseline levels after the age of 50. One study reported a linear correlation between cerebral metabolic rate and delta power (1.5-3.5Hz) over the human lifespan, and suggested cortical gray matter to moderate this relationship (26). Indeed, volume and thickness measures of cortical grey matter have been reported to explain age-related changes in SW events and activity (14, 27). Increased responses in young and older subjects could not be directly compared in the present study due to baseline differences, but the relationship between SW functional activity and structural measures of grey matter integrity should be assessed in future studies to further understand the neural underpinnings of SW changes in aging.

SW onsets were associated with increased activity in the pons in both age groups. Located in the pons is the locus coeruleus, a noradrenergic nucleus involved in memory consolidation and sleep-wake regulation, whose neurons fire in synchrony with the active phase of the SW (28). The locus coeruleus is particularly vulnerable to the aging process, where a progressive loss in neuron density with age as been observed (29). Interestingly, our results demonstrate the preserved involvement of the pons – and possibly the locus coeruleus – for the generation of SWs in older humans.

Older subjects' regional recruitment extended to a number of posterior areas including the temporal, parietal, postcentral and cingular cortices, with the posterior cingulate cortex being the only result consistent with anterior findings in young subjects (5). Furthermore, most SW-related activations previously reported in non sleep-deprived young individuals were not observed in our sample (5, 7). Following sleep deprivation, the organism is under high homeostatic sleep pressure, which promotes a substantial rebound in SW density (30). In our sample, this rebound reached an average of 35 SWs per minute in the young age group, meaning a SW occurred once every 1.71 seconds. This high event rate is well under our protocol's imaging time resolution (2.46 seconds) and may not have been properly accounted for by the corresponding model estimators (24). Keeping

with this hypothesis, the hemodynamic response of two individual SW events could not be distinguished from one another, drowning specific effects into saturation. This problem might not have affected response estimations in the older age group, however, as the homeostatic SW rebound is typically attenuated in the elderly (10), consistent with the lower levels of SW density observed in our sample ($M=13.1$ SWs per minute).

Notwithstanding these limitations, it is tempting to interpret the current results in light of the neural basis of SW events. SW amplitude positively modulated neural activity in a large amount of cortical and subcortical regions in older subjects, whereas all effects in young subjects failed to reach statistical significance. Yet, direct comparison between age groups revealed significant differences in activity modulation in the inferior frontal, orbitofrontal, precentral and piriform cortical areas. In physiological conditions of global and widespread neural synchronization, as is the case following sleep deprivation, SW amplitude is higher and involves a larger number of brain regions (4). Our results in older subjects tend to reflect this process by demonstrating widespread variations in neural activity associated with SW amplitude and encompassing most major lobules along the cortical mantle. Moreover, changes in SW amplitude from baseline to recovery sleep are more prominent in anterior brain areas, and age-related differences are restricted to prefrontal and frontal regions (10). Our results in the orbitofrontal cortex and the inferior frontal gyrus are consistent with these observations: in these precise locations, SW amplitude didn't modulate neural activity to the same extent in young and older subjects. Lower SW amplitude has been linked to various physio- and biological mechanisms, including shorter periods of activity suppression, lower synaptic strength, and increased levels of arousal promoting neuromodulators (25, 31), all of which have been related to a higher vulnerability of frontal cortices in aging (32, 33). In a general state of impaired SW amplitude, stronger neural input to larger individual SWs might be needed in the aging brain to overcome the related functional challenges, namely cell restoration, synaptic plasticity and sleep consolidation. Finally, age-related

differences in neural modulation were additionally found in the precentral gyrus and piriform cortex. Although losses of grey matter density (precentral) and synaptic glutamatergic receptors (piriform) have been reported in the elderly (34, 35), these are rather unsuspected results and need further investigation to better characterize their relationship with SW processes.

CONCLUSION

The present study is the first to report hemodynamic changes associated with sleep SWs in relation to age. Despite a challenging environment both practically (sleeping in a narrow scanning tube, noise) and methodologically (removal of EEG artifacts introduced by fMRI devices), we successfully recorded quality sleep data in a sample of young and older volunteers. Launching data acquisition after 26 hours of sleep deprivation eased sleep initiation and consolidation in these rather unwelcoming conditions, which was of particular importance to an aging population naturally vulnerable to sleep challenges. However, it also prompted startlingly high SW density in the young age group, possibly impeding our capacity to estimate individual SW effects with saturated hemodynamic responses. Yet, understanding the neural underpinnings of age-related SW decline is of primary concern to better answer the related functional alterations, and our results were able to inform a number of intriguing hypotheses. Future studies should take into account the reported limitations by adjusting data inclusion with a maximal event threshold, or by decreasing the homeostatic sleep pressure with a reduced period of prior sleep deprivation.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research and the Fonds de Recherche en Santé du Québec. The authors thank Sonia Frenette, André Cyr, Carolyn Hurst, Manon Robert, Christophe Phillips, Thien Thanh Dang-Vu and research assistants for their contribution.

REFERENCES

1. Csercsa R, *et al.* (2010) Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain* 133(9):2814-2829.
2. Steriade M, Nunez A, & Amzica F (1993) A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13(8):3252-3265.
3. Steriade M (2006) Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137(4):1087-1106.
4. Nir Y, *et al.* (2011) Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70(1):153-169.
5. Dang-Vu TT, *et al.* (2008) Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(39):15160-15165.
6. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, & Tononi G (2004) The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci* 24(31):6862-6870.
7. Murphy M, *et al.* (2009) Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(5):1608-1613.
8. Scullin MK & Bliwise DL (2015) Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspect Psychol Sci* 10(1):97-137.
9. Carrier J, *et al.* (2011) Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur J Neurosci*.
10. Lafortune M, *et al.* (2012) Reduced Slow-Wave Rebound during Daytime Recovery Sleep in Middle-Aged Subjects. *PLoS One* 7(8):e43224.
11. Chen JJ, Rosas HD, & Salat DH (2011) Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage* 55(2):468-478.
12. Fjell AM & Walhovd KB (2010) Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 21(3):187-221.
13. Sowell ER, Thompson PM, & Toga AW (2004) Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist* 10(4):372-392.

14. Dube J, *et al.* (2015) Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *J Neurosci* 35(20):7795-7807.
15. Beck AT & Steer RA (1987) *The Beck Depression Inventory* (Psychological Corporation, London).
16. Allen PJ, Josephs O, & Turner R (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12(2):230-239.
17. Leclercq Y, *et al.* (2009) Rejection of pulse related artefact (PRA) from continuous electroencephalographic (EEG) time series recorded during functional magnetic resonance imaging (fMRI) using constraint independent component analysis (cICA). *Neuroimage* 44(3):679-691.
18. Brunner DP, *et al.* (1996) Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 5(3):155-164.
19. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, & Quan SF (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (American Association of Sleep Medicine, Westchester, IL).
20. Martin N, *et al.* (2013) Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging* 34(2):468-476.
21. Schabus M, *et al.* (2007) Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(32):13164-13169.
22. Mullinger KJ, Yan WX, & Bowtell R (2011) Reducing the gradient artefact in simultaneous EEG-fMRI by adjusting the subject's axial position. *Neuroimage* 54(3):1942-1950.
23. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38(1):95-113.
24. Friston KJ, Josephs O, Rees G, & Turner R (1998) Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn Reson Med* 39(1):41-52.

25. Vyazovskiy VV, *et al.* (2009) Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* 63(6):865-878.
26. Boord PR, Rennie CJ, & Williams LM (2007) Integrating "brain" and "body" measures: correlations between EEG and metabolic changes over the human lifespan. *J Integr Neurosci* 6(1):205-218.
27. Buchmann A, *et al.* (2011) EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex* 21(3):607-615.
28. Eschenko O, Magri C, Panzeri S, & Sara SJ (2012) Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cereb Cortex* 22(2):426-435.
29. Samuels ER & Szabadi E (2008) Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol* 6(3):254-285.
30. Bersagliere A & Achermann P (2010) Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: effects of increased sleep pressure. *J Sleep Res* 19(1 Pt 2):228-237.
31. Esser SK, Hill SL, & Tononi G (2007) Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep* 30(12):1617-1630.
32. Schmidt C, Peigneux P, & Cajochen C (2012) Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol* 3:118.
33. Munch M, *et al.* (2004) The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur J Neurosci* 20(5):1402-1410.
34. Good CD, *et al.* (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14(1 Pt 1):21-36.
35. Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, & Greer CA (2014) Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci* 37(2):77-84.

36. Saletin JM, van der Helm E, & Walker MP (2013) Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage* 83:658-668.
37. Caporro M, *et al.* (2012) Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clin Neurophysiol* 123(2):303-309.
38. Braun AR, *et al.* (1997) Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 120 (Pt 7):1173-1197.
39. Kaufmann C, *et al.* (2006) Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. *Brain* 129(Pt 3):655-667.
40. Boly M, *et al.* (2012) Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
41. Hofle N, *et al.* (1997) Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. *J Neurosci* 17(12):4800-4808.
42. Dang-Vu TT, *et al.* (2005) Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. *Neuroimage* 28(1):14-21.

TABLE 1

Demographic and sleep variables in young and older subjects

	Young (N=16)	Older (N=15)	Age effect (<i>p</i> -value)
Body mass index	24.9 ± 4.3	23.3 ± 3.4	<i>p</i> = 0.29
Schooling years	14.9 ± 3.0	15.8 ± 2.4	<i>p</i> = 0.36
Bed time prior to experiment	24:02 ± 0:33	22:34 ± 0:55	<i>p</i> < 10 ⁻²
Wake time prior to experiment	08:40 ± 0:59	06:49 ± 0:43	<i>p</i> < 10 ⁻²
Total sleep time prior to experiment	8:12 ± 0:48	6:49 ± 0:43	<i>p</i> < 10 ⁻²
Total sleep duration (min)	47.8 ± 13.8	32.8 ± 10.2	<i>p</i> < 10 ⁻²
NREM N2 (%)	50.7 ± 22.9	71.0 ± 13.1	<i>p</i> < 10 ⁻²
NREM N3 (%)	40.4 ± 27.0	10.3 ± 15.0	<i>p</i> < 10 ⁻⁴
SW density (nb/min)	35.0 ± 15.1	13.1 ± 8.9	<i>p</i> < 10 ⁻⁴
SW amplitude (μV)	109.8 ± 7.7	95.9 ± 4.1	<i>p</i> < 10 ⁻⁵

Mean ± standard deviation values for both age groups; *p*-values are based on t-tests corrected for unequal variance between groups.

TABLE 2

Brain regions activated in relation to SW onset: specific effects in young and older subjects

Brain region	x	y	z	<i>p</i> -value	<i>z</i> -score
Young					
Pons (36)	16	-22	-28	0.049	2.92
Right temporoparietal junction (37)	42	-32	26	0.045	2.95
Older					
Pons (38, 39)	-6	-20	-24	0.007	3.58
Right superior parietal lobule (5)	24	-46	54	0.021	3.23
Right superior temporal gyrus (39)	70	-28	0	0.022	3.21
Left postcentral gyrus (40)	-60	-18	44	0.029	3.12
Right posterior cingulate cortex (36)	10	0	32	0.031	3.10

Standard x, y and z values corresponding to MNI space; *z*-scores result from the statistical parametric analyses; *p*-values after correction for multiple comparisons applied in regions of interest based on published coordinates (reference specified for each region).

TABLE 3

Brain regions modulated in relation to SW amplitude: specific effects in older subjects and direct comparison between young and older subjects

Brain region	x	y	z	<i>p</i>	<i>z-score</i>
Older					
Left inferior frontal gyrus (39)	-54	28	18	0.015	3.37
Left middle frontal gyrus (40)	-40	20	50	0.011	3.49
Left superior temporal gyrus (39)	-66	-10	-10	0.034	3.09
Right superior temporal gyrus (38)	48	-8	-6	0.030	3.14
Left middle temporal gyrus (41)	-48	-8	-18	0.038	3.05
Right middle temporal gyrus (36)	42	10	-38	0.047	2.97
Left temporopolar area (39)	-52	18	-14	0.047	2.97
Right temporopolar area (5)	50	22	-18	0.037	3.06
Left precentral gyrus (40)	-50	4	30	0.010	3.51
Left postcentral gyrus (40)	-60	-20	36	0.016	3.36
Left supramarginal gyrus (36, 39)	-54	-30	26	0.033	3.11
Left superior parietal lobule (40)	-32	-48	48	0.048	2.96
Right piriform cortex (39)	30	8	-18	0.005	3.71
Left hippocampus (38)	-40	-24	-12	0.012	3.45
Right caudate nucleus (38, 40)	16	10	14	0.049	2.96
Right putamen (42)	34	-6	-2	0.049	2.96
Young VS. Older					
Left inferior frontal gyrus (39)	-54	28	18	0.038	3.05
Right orbitofrontal cortex (38)	26	44	-16	0.035	3.08
Left precentral gyrus (40)	-50	4	30	0.030	3.14
Right piriform cortex (39)	30	8	-18	0.018	3.32

Standard x, y and z values corresponding to MNI space; z-scores result from the statistical parametric analyses; *p*-values after correction for multiple comparisons applied in regions of interest based on published coordinates (reference specified for each region).

FIGURE 1

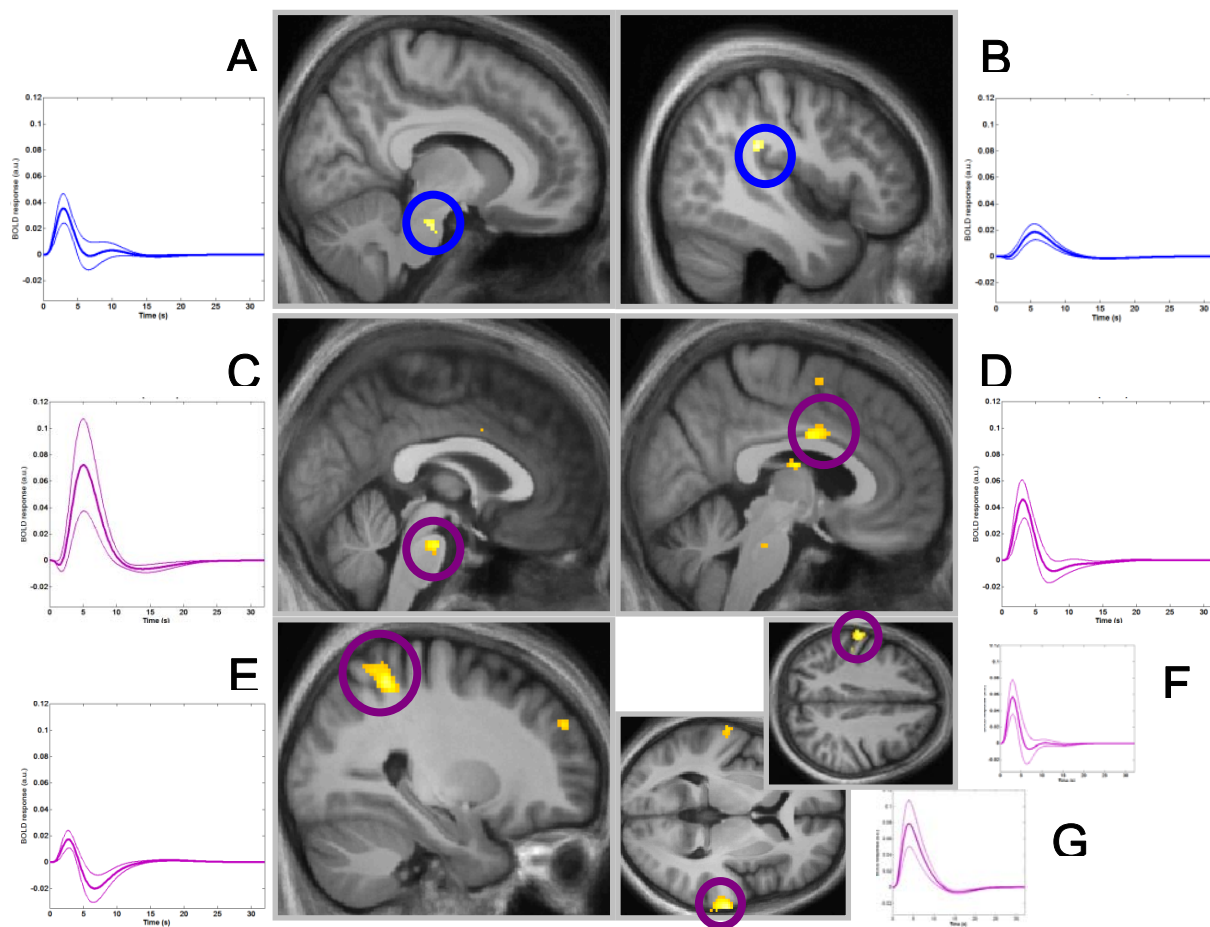


Fig. 1. Brain regions activated in relation to SW onset. *Middle panel*: Significant activity in young (blue) and older (purple) subjects, displayed at $P < 0.01$ (uncorrected). *Left and right panels*: Time course (in seconds) of the hemodynamic response (in arbitrary units) to SW occurrence in the corresponding circled area. The thick curve corresponds to the mean and the thin curves to the standard error of mean. *A*: Pons. *B*: Right temporoparietal junction. *C*: Pons. *D*: Right posterior cingulate cortex. *E*: Right superior parietal lobule. *F*: Left postcentral gyrus. *G*: Right superior temporal gyrus.

FIGURE 2

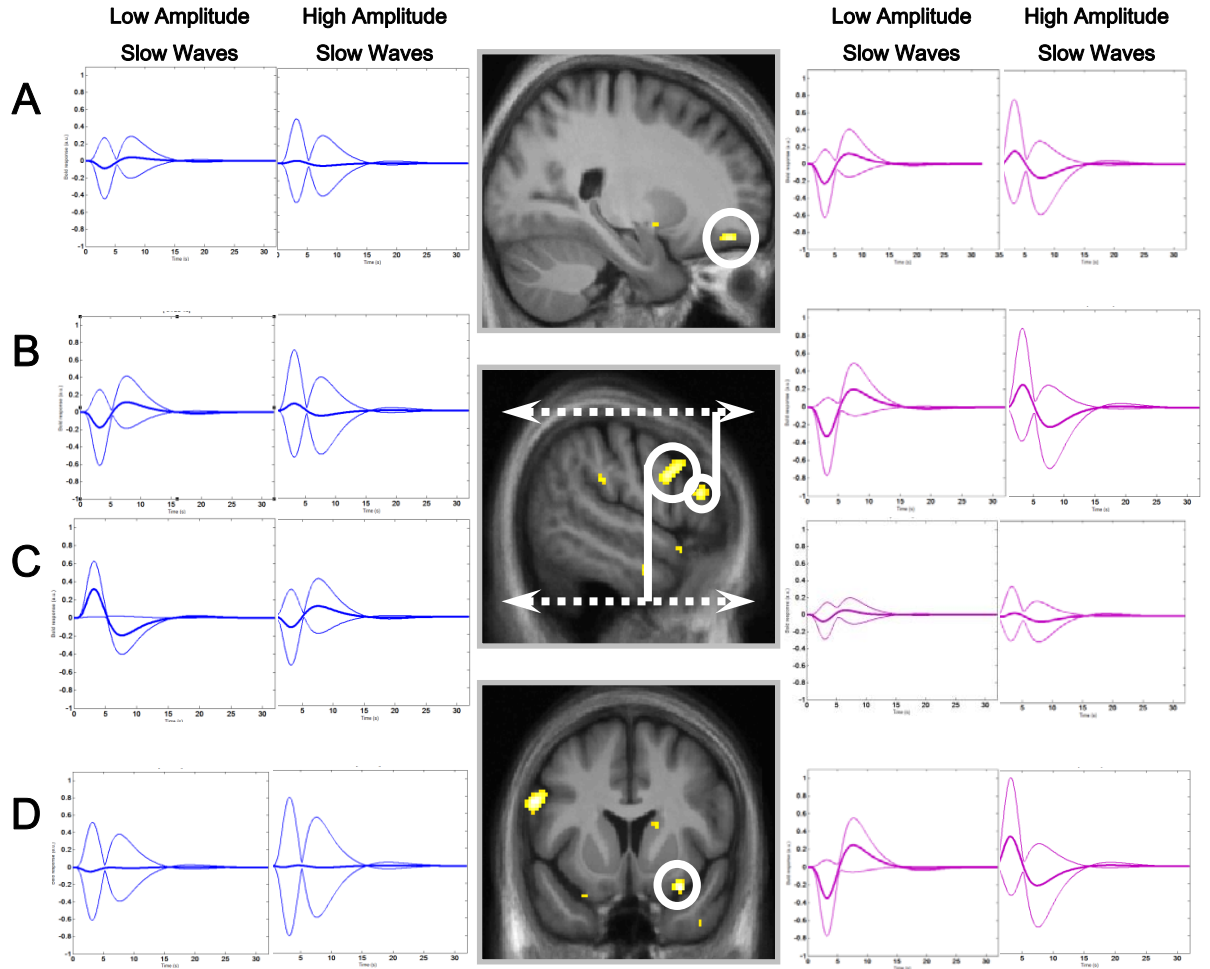


Fig. 2. Brain regions modulated in relation to SW amplitude: direct comparison between young and older subjects. *Middle panel*: Significant differences between age groups, displayed at $P < 0.01$ (uncorrected). *Left and right panels*: Time course (in seconds) of the hemodynamic response (in arbitrary units) modulated by SW amplitude in the corresponding circled area, in young (blue; left) and older (purple, right) subjects. Response curves for low and high amplitude SWs are displayed separately to show the direction of the modulation effect. The median of all SW amplitude values per individual was used to divide low (under the median) and high (over the median) amplitude SWs. The thick curve corresponds to the mean and the thin curves to the standard error of mean. *A*: Right orbitofrontal cortex. *B*: Left inferior frontal gyrus. *C*: Left precentral gyrus. *D*: Right piriform cortex.

CHAPITRE III : DISCUSSION GÉNÉRALE

Le présent ouvrage s'est proposé de documenter les liens complexes unissant la neurophysiologie du sommeil, l'activité régionale du cerveau et le vieillissement normal chez l'humain. Au moyen de mesures EEG employées seules ou en combinaison avec l'IRMf, nous avons cherché à identifier les changements topographiques et hémodynamiques d'événements neuronaux caractéristiques du sommeil lent chez différents groupes d'âge. D'une part, les paramètres de densité, d'amplitude, de durée et de fréquence des FS ont révélé des changements d'une grande hétérogénéité spatiale et temporelle, variant selon l'âge et le sexe des participants, les cycles de sommeil, et les dérivations cérébrales. D'autre part, l'occurrence et l'amplitude des OL ont été associées à des variations de l'activité neuronale dans une diversité de régions corticales et sous-corticales, bien que des distinctions entre jeunes et âgés n'aient pu être clairement établies.

Par la nature des mécanismes neurophysiologiques qu'ils reflètent et les implications fonctionnelles qui leur sont associés, les FS et les OL sont des marqueurs de vieillissement cérébral d'une pertinence indéniable et d'une étonnante sensibilité. Toutefois, leur étude comporte des défis méthodologiques importants qu'il s'avère incontournable de considérer. Tant par leur apport scientifique que par leurs limites, les résultats ici rapportés représentent ainsi un appui appréciable aux recherches à venir en neuroscience du sommeil et du vieillissement.

1. INTERPRÉTATIONS NEUROPHYSIOLOGIQUES

Issues de travaux réalisés essentiellement chez de jeunes adultes, les observations accumulées jusqu'ici indiquent clairement le caractère localisé du fonctionnement cérébral en sommeil lent. Les interactions neuronales s'y organisent en regroupements fonctionnels isolés (Boly et al., 2012; Horovitz et al., 2009; Massimini et al., 2005), synchronisent et propagent leur activité selon des patrons régionaux spécifiques (Andrillon et al., 2011; Dang-Vu et al., 2008; Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011; Schabus et al., 2007), et répondent localement aux variations du cycle éveil-sommeil (Knoblauch,

Krauchi, Renz, Wirz-Justice et Cajochen, 2002; Lazar et al., 2015; Vyazovskiy et al., 2011) et de l'apprentissage (Barakat et al., 2012; Bergmann et al., 2012; Huber et al., 2004; Mascetti et al., 2013). Toutefois, rares sont les études ayant évalué ces indices de régulation spatiale au cours du vieillissement. Mesurant la connectivité fonctionnelle des aires antérieures et postérieures en sommeil lent, Terry et coll. (2004) ont rapporté une interactivité accrue entre ces pôles corticaux chez les sujets plus âgés, laissant supposer une organisation de l'activité cérébrale moins sectorisée que chez les jeunes. Dans les études de Landolt et Borbely (2001) et de Robillard et coll. (2010) mesurant les rythmes du sommeil lent (i.e. AOL et sigma), le déclin le plus important observé entre la vingtaine et la soixantaine se situait au niveau des aires antérieures du cortex, résultats que Carrier et coll. (2011) ont reproduit pour la densité des OL chez les hommes, et que nous avons reproduit pour la densité des FS dans le cadre du présent ouvrage (Martin et al., 2013). Également particulière aux aires corticales antérieures, la spécificité locale de la réponse homéostatique à la privation de sommeil diminue au cours du vieillissement, tant pour l'AOL (Munch et al., 2004) que pour l'amplitude et la pente des OL (Lafortune et al., 2012). Bien que leurs études se soient limitées au développement cérébral de l'enfance à l'âge adulte, Miyamoto et coll. (2003) et Wilhelm et coll. (2014) ont enfin constaté qu'avec l'âge, les changements de l'AOL induits par un apprentissage perdaient leur spécificité locale aux régions impliquées par la tâche.

À la lumière de ces observations, il semble que le vieillissement normal contribue à modifier la régulation spatiale des fonctions cérébrales en sommeil lent. Nos résultats appuient cette hypothèse en distinguant des patrons régionaux où l'activité neuronale associée aux événements du sommeil lent se modifie avec l'âge. Dans notre première étude, les nuances de ces changements neuronaux ont montré une étonnante dichotomie topographique entre les régions antérieures et postérieures du cerveau : à l'avant du cortex, les effets d'âge les plus évidents se sont reflétés dans la densité et, dans une moindre mesure, l'amplitude des FS, alors qu'à l'arrière, la durée des FS était le paramètre le plus affecté. Toutefois, la

distribution spatiale des fréquences d'oscillation, typiquement plus lentes à l'avant et plus rapides à l'arrière, est demeurée inchangée avec l'âge. Dans notre seconde étude, un regroupement d'aires postérieures a systématiquement été impliqué dans l'occurrence des OL chez les sujets plus âgés, en plus d'une activité pontine commune aux deux groupes. Lorsqu'étudiées en fonction de l'amplitude des OL, les variations de l'activité cérébrale se sont avérées générales et diffuses, bien que des différences spécifiques aux régions frontale, précentrale et piriforme aient été observées entre les groupes d'âge.

Parmi les facteurs pouvant expliquer ces changements localisés, mentionnons d'abord l'hétérogénéité du vieillissement cérébral : l'atteinte à l'intégrité des neurones diffère d'une région cérébrale à l'autre, tant au plan morphologique que synaptique (Burke et Barnes, 2006; Fjell et Walhovd, 2010; Sowell et al., 2004). Les événements du sommeil lent sont le produit d'interactions neuronales, dont les corrélats anatomiques (Saletin et al., 2013) et fonctionnels (Dang-Vu et al., 2008; Murphy et al., 2009; Schabus et al., 2007) pourraient correspondre aux régions affectées par le vieillissement. Dans une étude issue de notre laboratoire, Dube et coll. (2015) ont révélé qu'avec l'âge, les diminutions locales de densité et d'amplitude des OL étaient associées à la réduction de l'épaisseur corticale de régions spécifiques, notamment celles où l'émergence et la propagation des OL ont été rapportées chez les jeunes (Dang-Vu et al., 2008; Murphy et al., 2009). Certaines de ces régions concordent avec les résultats de notre seconde étude chez les personnes âgées, principalement les lobes frontaux, temporaux et pariétaux où des variations de l'activité neuronale ont été corrélées à l'occurrence des OL ou à leur modulation par l'amplitude (Martin et al., en préparation). Ces régions ont également été identifiées par Buchmann et coll. (2011), où la réduction du volume de matière grise observée de l'enfance à l'âge adulte corrélait à la diminution de l'AOL. En appui à ces observations, notons que les aires frontales et temporales sont celles où les altérations dues à l'âge sont parmi les plus fréquemment rapportées, quoique l'intégrité du cortex pariétal montre des résultats plus

inconstants (Fjell et Walhovd, 2010; Fjell et al., 2009; Salat et al., 2009; Sowell et al., 2004; Ziegler et al., 2012).

Si certaines aires corticales essentielles à la régulation du sommeil lent sont plus sensibles que d'autres aux effets du vieillissement, quel en est l'impact sur l'organisation fonctionnelle du cerveau? D'une part, la régulation spatiale des événements du sommeil lent paraît moins locale et spécifique avec l'âge, particulièrement lorsqu'exposée aux variations des besoins homéostatiques (Lafortune et al., 2012; Munch et al., 2004) et plastiques (Miyamoto et al., 2003; Wilhelm et al., 2014) de l'organisme. Nos résultats concernant la densité des FS sont frappants à cet égard : chez les jeunes, une nette spécificité préfrontale et frontale caractérisait le premier cycle du sommeil, tandis que chez les plus âgés, aucune distinction topographique n'était observée au fil de la nuit (Martin et al., 2013). En ce sens, il semble que le vieillissement favorise une distribution plus uniforme des événements neuronaux en sommeil lent, plutôt qu'une réponse plus ciblée et adaptée aux influences du cycle éveil-sommeil et de l'apprentissage. L'interactivité accrue des régions antérieures et postérieures avec l'âge (Terry et al., 2004) appuie cette hypothèse, comme si l'hétérogénéité du vieillissement cérébral encourageait le recrutement d'aires moins affectées pour compenser les limites d'aires autrement impliquées. Les différences paramétriques observées dans le cadre de nos études reflètent possiblement les nuances de cette réorganisation fonctionnelle, par exemple dans une interdépendance antéropostérieure des mécanismes d'initiation et de terminaison des FS (Martin et al., 2013), ou dans l'implication de régions postérieures additionnelles lors de la génération des OL (Martin et al., en préparation).

D'abord, la dichotomie des résultats topographiques entre les mesures de densité (i.e. spécificité antérieure) et de durée (i.e. spécificité postérieure) des FS laisse croire à une réorganisation des interactions neuronales sous-jacentes. Les cellules du cortex préfrontal se distingueraient quant à leur implication dans l'initiation ou la terminaison des FS en fonction de leur localisation dans les couches plus superficielles ou profondes (Gardner et al., 2013). D'une région

corticale à l'autre, les couches cellulaires pourraient être différemment affectées par le vieillissement, entraînant la modification d'un mécanisme tout en préservant l'intégrité de l'autre. Avec l'âge, la spécificité locale atténuée de la densité et de la durée des FS pourrait ainsi indiquer l'interdépendance accrue de ces mécanismes autrement plus spatialement isolés. Ensuite, l'occurrence des OL a mobilisé l'activité d'un regroupement d'aires postérieures chez les sujets âgées, qui s'ajoute à une activation pontine également observée chez les jeunes. Pour des raisons méthodologiques, il serait imprudent d'affirmer des distinctions certaines entre les groupes d'âge concernant ces résultats, mais l'addition de régions non observées chez les jeunes pourrait supposer que l'activité commune est insuffisante pour assurer la génération des OL chez les sujets âgés. L'activation de régions postérieures pourrait ainsi compenser cette insuffisance avec l'âge, atténuant le caractère localisé des mécanismes sous-jacents.

D'autre part, l'activité neuronale en sommeil lent semble également moins expansive avec l'âge, comme en témoigne la réduction d'amplitude observée chez les FS (Crowley et al., 2002; Guazzelli et al., 1986; Wei et al., 1999) et les OL (Carrier et al., 2011; Dube et al., 2015). Les événements de plus faible amplitude sont associés à l'engagement d'une plus faible quantité de régions cérébrales (Andrillon et al., 2011; Nir et al., 2011), ainsi qu'à la propagation moins étendue de leur activité (Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009). De plus, les variations d'amplitude des OL sont principalement corrélées au volume de matière grise de régions antérieures (Dube et al., 2015; Saletin et al., 2013) d'où les OL émergent et se propagent le plus souvent (Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011). Les aires frontales se sont d'ailleurs distinguées dans nos études, où l'amplitude des OL modulait différemment l'activité cérébrale des sujets âgés comparativement aux jeunes (Martin et al., en préparation), et où l'amplitude des FS montrait les effets d'âge les plus prononcés (Martin et al., 2013). Corrélée aux mesures d'amplitude (Carrier et al., 2011; Riedner et al., 2007), la pente des OL est également réduite avec l'âge et traduirait la précision du synchronisme avec lequel un ensemble neuronal engagerait son activité biphasique (Vyazovskiy et al.,

2009). En somme, des changements à l'intégrité neuronale de régions spécifiques, en particulier des aires corticales antérieures, semblent nuire à l'expansion globale des événements du sommeil lent et limiter l'élargissement du bassin neuronal dont l'activité est synchronisée.

Étant données les observations précédemment décrites, il semble que le vieillissement cérébral influence à la fois la régulation locale et globale des événements du sommeil lent. Ces observations sont cohérentes aux deux principales théories actuellement avancées pour expliquer l'organisation fonctionnelle du sommeil lent : la consolidation systémique (Diekelmann et Born, 2010) et l'homéostasie synaptique (Tononi et Cirelli, 2014). Selon la première, l'activité des FS et des OL ciblerait des regroupements neuronaux spécifiques pour en renforcer les liaisons synaptiques et ainsi créer des réseaux consolidés. Cette théorie met l'accent sur une potentialisation locale de l'activité cérébrale en sommeil lent, où le renforcement synaptique des liaisons neuronales déterminerait les fonctions mnésiques de l'organisme (Yang et al., 2014). Selon la seconde, l'activité des OL répartirait proportionnellement le poids synaptique accumulé à l'éveil à l'ensemble des neurones pour en rétablir les capacités énergétiques et plastiques. Cette théorie suggère ainsi l'existence d'une dépotentialisation globale en sommeil lent, où le rééquilibrage synaptique des liaisons neuronales servirait les fonctions restauratives de l'organisme (Vyazovskiy et Harris, 2013). Considérant la nature des changements imposés aux événements du sommeil lent, autant le renforcement local que l'équilibration globale de l'activité synaptique semblent atténués par le vieillissement. Les répercussions fonctionnelles de cette atténuation, notamment au plan de la mémoire et de la récupération, sont congruents aux défis importants auxquels est confrontée la population âgée. Qu'il s'agisse d'un symptôme limitatif ou d'une évolution adaptée demeure toutefois le mystère du vieillissement normal des fonctions cérébrales en sommeil lent.

2. CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES

La contribution de nos études aux connaissances neuroscientifiques ne se limite pas à la compréhension du fonctionnement cérébral en sommeil lent, mais s'appuie aussi sur un développement méthodologique audacieux et original. Les questions novatrices auxquelles s'est proposé de répondre cet ouvrage ont été confrontées aux limites que présentent les moyens traditionnels d'enregistrer et d'analyser les variations de l'activité neuronale, et ont nécessité la réalisation de progrès techniques dont profiteront les recherches à venir. Considérant l'ampleur d'un tel projet et la complexité des choix méthodologiques à mettre en place, les résultats obtenus comportent enfin certaines limites qu'il est impératif de souligner.

Essentiellement définis à partir des oscillations du tracé EEG, les FS et les OL exigent un traitement rigoureux et standardisé afin d'être adéquatement repérés et mesurés. Bien qu'elle réponde à cette exigence, l'analyse quantitative de l'EEG s'est souvent limitée à des mesures de puissance qui s'avèrent insuffisantes pour caractériser avec précision l'activité neuronale sous-jacente. L'étude paramétrique des FS et des OL nécessite la définition d'événements situés et distincts, dont l'identification visuelle est fastidieuse à grande échelle, et dont la détection automatisée requiert des outils difficilement accessibles. Pour satisfaire aux intérêts particuliers de nos études de manière scientifiquement pertinente et statistiquement robuste, le développement d'un algorithme informatique était essentiel afin de localiser ces événements sur un nombre accru de dérivations cérébrales et de participants. Le défi technique d'un tel développement est peu négligeable, et implique le déploiement de ressources appréciables et d'une expertise qualifiée pour assurer la validité, la fiabilité et la sensibilité des détections effectuées. Le travail ainsi réalisé a non seulement permis l'évaluation des changements corticaux et sous-corticaux des événements du sommeil lent au cours du vieillissement (Carrier et al., 2011; Dube et al., 2015; Martin et al., 2013; Martin et al., en préparation), mais a aussi stimulé d'autres projets de recherche nécessitant l'emploi de cet outil méthodologique, notamment chez les enfants (Gruber et al., 2013), les somnambules (Perrault, Carrier, Desautels, Montplaisir et

Zadra, 2014) et les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (Latreille et al., 2015), ou en relation avec le cycle éveil-sommeil (Lafortune et al., 2012; Rosinvil et al., 2015), l'apprentissage (Barakat et al., 2012; Barakat et al., 2011) et la cognition (Lafortune et al., 2014).

Bien qu'indispensable à l'étude neurophysiologique du sommeil, l'EEG offre une résolution spatiale limitée qui représente un obstacle aux objectifs poursuivis dans le présent ouvrage. Pour localiser les variations de l'activité neuronale au-delà des couches superficielles du cortex, il était impératif de combiner l'EEG avec une autre modalité d'imagerie cérébrale dans le cadre de notre seconde étude. Parmi les options disponibles, l'IRMf a l'avantage d'offrir une résolution temporelle adaptée à l'étude des événements du sommeil lent, mais son emploi conjoint à l'EEG comporte une quantité de défis techniques qu'il s'avère ambitieux de relever. Lors de l'acquisition, l'environnement particulier de l'IRMf impose l'utilisation d'un équipement EEG spécialisé ainsi que le déploiement d'un appareillage élaboré et complexe pour assurer la coordination et la synchronisation des enregistrements simultanés. Lors du traitement, les influences magnétiques et biophysiques de l'IRMf laissent des artéfacts majeurs sur le tracé EEG; ces artéfacts interviennent directement dans la fréquence spectrale des événements du sommeil lent, et doivent être adéquatement modélisés et soustraits afin d'éviter qu'ils n'interfèrent avec la performance de nos algorithmes de détection. Lors de l'analyse, la gestion des différents formats de données nécessite une programmation ingénieuse afin d'intégrer l'information issue de chaque modalité au sein d'un même logiciel statistique. La conjugaison de l'EEG et de l'IRMf requiert des efforts de développement exigeants, mais son application réussie chez les jeunes adultes (Dang-Vu et al., 2008; Schabus et al., 2007), en condition d'apprentissage (Bergmann et al., 2012) ou de stimulation auditive (Dang-Vu et al., 2011; Schabus et al., 2012), souligne le potentiel indéniable de la neuroimagerie fonctionnelle multimodale dans l'étude des événements du sommeil lent.

L'addition de l'IMRf implique aussi des défis pratiques importants lorsqu'employé dans l'étude du sommeil et du vieillissement. Déjà compliqué chez de jeunes participants, le maintien d'un sommeil consolidé dans l'environnement étroit et bruyant de l'IRMf est d'autant plus difficile pour une population âgée vulnérable aux inconforts et perturbations sensorielles (Gaudreau, Morettini, et al., 2001; Ohayon et al., 2004). Le risque d'un sommeil insuffisant chez nos participants âgés s'est avéré réduit avec une privation de sommeil de 26 heures précédant l'enregistrement, mais la réponse homéostatique ainsi générée chez les jeunes s'est révélée plus problématique qu'attendue. Typiquement accrue en ce contexte et supérieure chez les jeunes, la densité des OL semble avoir excédé les limites du traitement statistique et perdu la spécificité de ses effets, expliquant possiblement le manque ou l'absence de résultats significatifs obtenus chez ce groupe d'âge. Dans une telle éventualité, la validité neurophysiologique de ces résultats est incertaine et doit être interprétée avec prudence, limitant la portée des conclusions de notre étude (Martin et al., en préparation). L'état neurophysiologique évalué, sous pression homéostatique accrue et en phase circadienne diurne, écarte également la généralisation des résultats au sommeil nocturne habituel et limite la comparaison des études antérieures. Malgré ces réserves, l'étude réalisée dans le cadre du présent ouvrage est la première à mesurer les variations hémodynamiques des OL chez un groupe d'individus âgés, et les développements accomplis aideront à parfaire le processus d'analyse employé et à orienter les décisions méthodologiques pour les recherches à venir.

3. AVANCÉES, RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS

Le sommeil et le vieillissement sont au cœur de toute expérience humaine, et intriguent autant par leur caractère inéluctable que par leur impact sur la qualité de vie. Depuis plusieurs décennies, les neurosciences ont cherché à approfondir nos connaissances de ces deux phénomènes en s'inquiétant des conséquences associées à leur dysfonctionnement et en profitant des progrès fulgurants de la technologie. Le présent ouvrage est héritier de cet essor et s'est efforcé d'ajouter à

ces connaissances sous un angle nouveau, celui de la localisation spatiale des changements neuronaux du sommeil à travers l'âge adulte.

Principalement, nos études ont identifié des régions corticales et sous-corticales où l'activité neuronale en sommeil lent était modifiée par le vieillissement. Ces régions montraient une spécificité inattendue aux paramètres neuronaux évalués, laissant supposer que des altérations précises et ciblées dues à l'âge affectent l'organisation fonctionnelle du cerveau pendant le sommeil. Selon des théories modernes, le sommeil organiserait l'activité neuronale de manière à renforcer localement les synapses issues de l'apprentissage, tout en rétablissant globalement les potentialités neuronales à un niveau de base pondéré. À la lumière de nos observations, il semble que ces deux pôles fonctionnels soient atténués par le vieillissement normal.

Les atteintes à la qualité du sommeil et de la mémoire sont reconnues comme des conséquences normales, bien que désagréables, du vieillissement humain. Nous postulons que ces atteintes émergent en partie d'une réorganisation fonctionnelle avec l'âge, où le renforcement local et l'équilibration globale de l'activité synaptique en sommeil lent perdraient leur efficacité et affecteraient les fonctions mnésiques et restauratives de l'organisme. Le déploiement efficace de ces mécanismes fonctionnels pourrait dépendre d'une activité cérébrale isolée de l'influence exogène des stimuli sensoriels, elle aussi affectée par le vieillissement. Les recherches à venir devraient mettre à l'épreuve ces hypothèses et prioriser l'investigation de ces mécanismes chez l'animal et l'humain, en utilisant les marqueurs neuronaux employés dans nos études comme cibles d'évaluation. D'abord, la recherche électrophysiologique intra- et extracellulaire pourrait s'intéresser davantage aux corrélats paramétriques des FS et des OL chez les populations âgées, afin de confirmer les extrapolations actuellement dérivées d'autres conditions neurophysiologiques. Ensuite, la recherche neuroanatomique et fonctionnelle pourrait évaluer l'interdépendance des mécanismes de plasticité synaptique, de récupération cellulaire et de consolidation du sommeil au cours du vieillissement, ainsi que leur relation aux événements du sommeil lent. Enfin, la

recherche clinique et gériatrique pourrait développer un dépistage des déficits cognitifs et hypniques basé sur l'intégrité de ces marqueurs neuronaux, et suggérer des pistes d'intervention correspondantes et adaptées à ces problématiques.

Par ailleurs, nos études ont bénéficié des innovations incessantes de la méthodologie neuroscientifique, et ont favorisé le développement d'outils et d'approches inédits. La création d'un algorithme informatique a permis l'identification des marqueurs étudiés à grande échelle et a stimulé d'autres projets d'intérêt, alors que l'intégration multimodale des techniques de neuroimagerie a souligné des défis importants et ciblé des pistes de perfectionnement. D'une part, les efforts de validation et de dissémination de l'algorithme utilisé devraient être poursuivis afin d'éprouver sa performance auprès d'une vaste étendue de clientèle et de conditions, ainsi que pour encourager la standardisation des résultats entre équipes de recherche. D'autre part, les manipulations du cycle éveil-sommeil dans l'étude des OL devraient être envisagées avec prudence lorsqu'employées dans un protocole d'enregistrements conjoints en EEG et IRMf. Une attention particulière à la densité des OL est recommandée en ce contexte, soit en limitant l'ampleur de la pression homéostatique lors de l'acquisition, soit en excluant les périodes de très haute densité lors de l'analyse.

En conclusion, le présent ouvrage souligne la pertinence et l'utilité des FS et des OL comme marqueurs neurophysiologiques du vieillissement normal. Par la subtilité des changements topographiques et hémodynamiques de leurs différents paramètres avec l'âge, ces événements sont un reflet sensible et nuancé de l'intégrité des fonctions neuronales en sommeil lent. Ces changements peuvent être interprétés comme une conséquence délétère du vieillissement cérébral, ou comme une adaptation naturelle à des besoins en constante évolution. Bien que nos études ne permettent pas de répondre adéquatement à cette question, elles incitent tout de même à la réflexion et nourrissent le débat par l'établissement de repères neuroscientifiques intéressants.

RÉFÉRENCES

- Achermann, P. et Borbely, A. A. (1997). Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 81(1), 213-222.
- Aeschbach, D. et Borbely, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *J Sleep Res*, 2(2), 70-81.
- Amzica, F. et Steriade, M. (1998). Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(2), 69-83.
- Ancoli-Israel, S. (2009). Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med*, 10 Suppl 1, S7-11.
- Anderer, P., Klosch, G., Gruber, G., Trenker, E., Pascual-Marqui, R. D., Zeitlhofer, J., Saletu, B. (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience*, 103(3), 581-592.
- Andrade, K. C., Spoormaker, V. I., Dresler, M., Wehrle, R., Holsboer, F., Samann, P. G. et Czisch, M. (2011). Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *J Neurosci*, 31(28), 10331-10339.
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G. et Fried, I. (2011). Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci*, 31(49), 17821-17834.
- Barakat, M., Carrier, J., Debas, K., Lungu, O., Fogel, S., Vandewalle, G., Doyon, J. (2012). Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation. *Hum Brain Mapp*.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res*, 217(1), 117-121.
- Bartho, P., Slezia, A., Matyas, F., Faradzs-Zade, L., Ulbert, I., Harris, K. D. et Acsady, L. (2014). Ongoing network state controls the length of sleep spindles via inhibitory activity. *Neuron*, 82(6), 1367-1379.
- Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Mintz, J. et Cummings, J. L. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter

- structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 25(7), 843-851.
- Bergmann, T. O., Molle, M., Diedrichs, J., Born, J. et Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage*, 59(3), 2733-2742.
- Bliss, T. V. et Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Boly, M., Perlberg, V., Marrelec, G., Schabus, M., Laureys, S., Doyon, J., Benali, H. (2012). Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T. et Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci*, 31(25), 9124-9134.
- Boord, P. R., Rennie, C. J. et Williams, L. M. (2007). Integrating "brain" and "body" measures: correlations between EEG and metabolic changes over the human lifespan. *J Integr Neurosci*, 6(1), 205-218.
- Born, J. et Feld, G. B. (2012). Sleep to upscale, sleep to downscale: balancing homeostasis and plasticity. *Neuron*, 75(6), 933-935.
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G. et Huber, R. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 21(3), 607-615.
- Burke, S. N. et Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, 7(1), 30-40.
- Buzsaki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6(2), 81-92.
- Cajochen, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K. et Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int*, 23(1-2), 461-474.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. et Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the

- middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232-242.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur J Neurosci*.
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Ulbert, I. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science*, 324(5930), 1084-1087.
- Chauvette, S., Seigneur, J. et Timofeev, I. (2012). Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. *Neuron*, 75(6), 1105-1113.
- Chen, J. J., Rosas, H. D. et Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*, 55(2), 468-478.
- Clemens, Z., Fabo, D. et Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.
- Collins, D. R., Pelletier, J. G. et Pare, D. (2001). Slow and fast (gamma) neuronal oscillations in the perirhinal cortex and lateral amygdala. *J Neurophysiol*, 85(4), 1661-1672.
- Colrain, I. M. (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep*, 28(2), 255-273.
- Contreras, D., Destexhe, A., Sejnowski, T. J. et Steriade, M. (1997). Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J Neurosci*, 17(3), 1179-1196.
- Contreras, D. et Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci*, 15(1 Pt 2), 604-622.
- Cote, K. A., Epps, T. M. et Campbell, K. B. (2000). The role of the spindle in human information processing of high-intensity stimuli during sleep. *J Sleep Res*, 9(1), 19-26.

- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M. et Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, 113(10), 1615-1622.
- Csercsa, R., Dombovari, B., Fabo, D., Wittner, L., Eross, L., Entz, L., . . . Ulbert, I. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain*, 133(9), 2814-2829.
- Dang-Vu, T. T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., Maquet, P. (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(37), 15438-15443.
- Dang-Vu, T. T., McKinney, S. M., Buxton, O. M., Solet, J. M. et Ellenbogen, J. M. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol*, 20(15), R626-627.
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(39), 15160-15165.
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M. et Maquet, P. (2010). Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, 33(12), 1589-1603.
- De Gennaro, L. et Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- Diekelmann, S. et Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. et van den Hoofdakker, R. H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging*, 10(6), 677-682.
- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., . . . Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *J Neurosci*, 35(20), 7795-7807.

- Elton, M., Winter, O., Heslenfeld, D., Loewy, D., Campbell, K. et Kok, A. (1997). Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res*, 6(2), 78-83.
- Eschenko, O., Magri, C., Panzeri, S. et Sara, S. J. (2012). Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cereb Cortex*, 22(2), 426-435.
- Esiri, M. M. (2007). Ageing and the brain. *J Pathol*, 211(2), 181-187.
- Finelli, L. A., Borbely, A. A. et Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *Eur J Neurosci*, 13(12), 2282-2290.
- Fjell, A. M. et Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21(3), 187-221.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Walhovd, K. B. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb Cortex*, 19(9), 2001-2012.
- Fogel, S. M. et Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 15(3), 250-255.
- Frank, M. G., Issa, N. P. et Stryker, M. P. (2001). Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*, 30(1), 275-287.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K. et Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22(15), 6830-6834.
- Gais, S., Rasch, B., Wagner, U. et Born, J. (2008). Visual-procedural memory consolidation during sleep blocked by glutamatergic receptor antagonists. *J Neurosci*, 28(21), 5513-5518.
- Gardner, R. J., Hughes, S. W. et Jones, M. W. (2013). Differential spike timing and phase dynamics of reticular thalamic and prefrontal cortical neuronal populations during sleep spindles. *J Neurosci*, 33(47), 18469-18480.
- Gaudreau, H., Carrier, J. et Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res*, 10(3), 165-172.

- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B. et Carrier, J. (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiol Aging*, 22(3), 461-468.
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N. et Johansen-Berg, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*, 51(3), 943-951.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. et Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Gruber, R., Wise, M. S., Frenette, S., Knaauper, B., Boom, A., Fontil, L. et Carrier, J. (2013). The association between sleep spindles and IQ in healthy school-age children. *Int J Psychophysiol*, 89(2), 229-240.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C. et Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 63(6), 526-539.
- Halassa, M. M., Siegle, J. H., Ritt, J. T., Ting, J. T., Feng, G. et Moore, C. I. (2011). Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. *Nat Neurosci*, 14(9), 1118-1120.
- Harrison, Y., Horne, J. A. et Rothwell, A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep*, 23(8), 1067-1073.
- Hobson, J. A. et Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*, 3(9), 679-693.
- Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M. et Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(27), 11376-11381.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J. et Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2(3), e276.

- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., Riedner, B. A., Peterson, M. J. et Tononi, G. (2006). Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci*, 9(9), 1169-1176.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. et Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L. et Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Association of Sleep Medicine.
- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A. C., Stout, J. C., Bonner, J. et Hesselink, J. R. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*, 22(4), 581-594.
- Kim, A., Latchoumane, C., Lee, S., Kim, G. B., Cheong, E., Augustine, G. J. et Shin, H. S. (2012). Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(50), 20673-20678.
- Knoblauch, V., Krauchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A. et Cajochen, C. (2002). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cereb Cortex*, 12(10), 1092-1100.
- Krueger, J. M., Rector, D. M., Roy, S., Van Dongen, H. P., Belenky, G. et Panksepp, J. (2008). Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nat Rev Neurosci*, 9(12), 910-919.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Latreille, V., Vandewalle, G., Martin, N., Filipini, D., Carrier, J. (2012). Reduced Slow-Wave Rebound during Daytime Recovery Sleep in Middle-Aged Subjects. *PLoS One*, 7(8), e43224.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dube, J., Bouchard, M., Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res*, 23(2), 159-167.

- Landolt, H. P. et Borbely, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol*, 112(2), 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P. et Borbely, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*, 738(2), 205-212.
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Panisset, M., . . . Gagnon, J. F. (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging*, 36(2), 1083-1090.
- Lazar, A. S., Lazar, Z. I. et Dijk, D. J. (2015). Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage*, 116, 123-134.
- Lehmbeck, J. T., Brassens, S., Weber-Fahr, W. et Braus, D. F. (2006). Combining voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging to detect age-related brain changes. *Neuroreport*, 17(5), 467-470.
- Logothetis, N. K. et Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66, 735-769.
- Magill, P. J., Bolam, J. P. et Bevan, M. D. (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J Neurosci*, 20(2), 820-833.
- Mahon, S., Deniau, J. M. et Charpier, S. (2001). Relationship between EEG potentials and intracellular activity of striatal and cortico-striatal neurons: an in vivo study under different anesthetics. *Cereb Cortex*, 11(4), 360-373.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J. et Walker, M. P. (2014). Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cereb Cortex*, 24(12), 3301-3309.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., . . . Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M. et Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613.

- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., . . . Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging*, 34(2), 468-476.
- Mascetti, L., Muto, V., Matarazzo, L., Foret, A., Ziegler, E., Albouy, G., . . . Balteau, E. (2013). The impact of visual perceptual learning on sleep and local slow-wave initiation. *J Neurosci*, 33(8), 3323-3331.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., Tononi, G. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(20), 8496-8501.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H. et Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309(5744), 2228-2232.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. et Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci*, 24(31), 6862-6870.
- Massimini, M., Rosanova, M. et Mariotti, M. (2003). EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *J Neurophysiol*, 89(3), 1205-1213.
- Millett, D. (2001). Hans Berger: from psychic energy to the EEG. *Perspect Biol Med*, 44(4), 522-542.
- Miyamoto, H., Katagiri, H. et Hensch, T. (2003). Experience-dependent slow-wave sleep development. *Nat Neurosci*, 6(6), 553-554.
- Molle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L. et Born, J. (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 34(10), 1411-1421.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S. et Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 22(24), 10941-10947.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S. et Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(38), 13963-13968.

- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., . . . Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149-1156.
- Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schroder, C., Schnitzler, C., Krauchi, K., . . . Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur J Neurosci*, 20(5), 1402-1410.
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F. et Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(5), 1608-1613.
- Ngo, H. V., Martinetz, T., Born, J. et Molle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545-553.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S. et Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol*, 112(3), 521-527.
- Nir, Y., Fisch, L., Mukamel, R., Gelbard-Sagiv, H., Arieli, A., Fried, I. et Malach, R. (2007). Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Curr Biol*, 17(15), 1275-1285.
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I. et Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1), 153-169.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. et Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273.
- Pagani, E., Agosta, F., Rocca, M. A., Caputo, D. et Filippi, M. (2008). Voxel-based analysis derived from fractional anisotropy images of white matter volume changes with aging. *Neuroimage*, 41(3), 657-667.

- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., . . . Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535-545.
- Perrault, R., Carrier, J., Desautels, A., Montplaisir, J. et Zadra, A. (2014). Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes. *Sleep Med*, 15(12), 1468-1472.
- Peyrache, A., Battaglia, F. P. et Destexhe, A. (2011). Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(41), 17207-17212.
- Phillips, B. et Mannino, D. (2005). Correlates of sleep complaints in adults: the ARIC study. *J Clin Sleep Med*, 1(3), 277-283.
- Piantoni, G., Poil, S. S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. et Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *J Neurosci*, 33(1), 227-233.
- Portas, C. M., Krakow, K., Allen, P., Josephs, O., Armony, J. L. et Frith, C. D. (2000). Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron*, 28(3), 991-999.
- Principe, J. C. et Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, 5(1), 73-84.
- Rechtschaffen, A. et Kales, A. A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.
- Riedner, B. A., Hulse, B. K., Murphy, M. J., Ferrarelli, F. et Tononi, G. (2011). Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Prog Brain Res*, 193, 201-218.
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M. et Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30(12), 1643-1657.

- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S. et Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *J Sleep Res*, 19(3), 455-465.
- Rosanova, M. et Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25(41), 9398-9405.
- Rosinvil, T., Lafortune, M., Sekerovic, Z., Bouchard, M., Dube, J., Latulipe-Loiselle, A., Carrier, J. (2015). Age-related changes in sleep spindles characteristics during daytime recovery following a 25-hour sleep deprivation. *Front Hum Neurosci*, 9, 323.
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L. et Fischl, B. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 44(4), 1247-1258.
- Saletin, J. M., van der Helm, E. et Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage*, 83, 658-668.
- Saper, C. B., Chou, T. C. et Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 24(12), 726-731.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., . . . Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Heib, D. P., Boly, M., Desseilles, M., Vandewalle, G., Maquet, P. (2012). The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Front Neurol*, 3, 40.
- Schmidt, C., Peigneux, P. et Cajochen, C. (2012). Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol*, 3, 118.

- Sejnowski, T. J. et Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Res*, 886(1-2), 208-223.
- Sherman, S. M. (2001). Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci*, 24(2), 122-126.
- Sherman, S. M. et Guillery, R. W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357(1428), 1695-1708.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. et Buzsaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(4), 2065-2069.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M. et Toga, A. W. (2004). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist*, 10(4), 372-392.
- Steriade, M. (1994). Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J Psychiatry Neurosci*, 19(5), 354-358.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087-1106.
- Steriade, M. et McCarley, R. W. (2005). *Brain control of wakefulness and sleep*. (2nd^e éd.). New York: Springer.
- Steriade, M., McCormick, D. A. et Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685.
- Steriade, M., Nunez, A. et Amzica, F. (1993a). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci*, 13(8), 3266-3283.
- Steriade, M., Nunez, A. et Amzica, F. (1993b). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci*, 13(8), 3252-3265.
- Steriade, M. et Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37(4), 563-576.

- Sterman, M. B., Howe, R. C. et Macdonald, L. R. (1970). Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science*, 167(3921), 1146-1148.
- Storsve, A. B., Fjell, A. M., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Overbye, K., Aasland, H. W. et Walhovd, K. B. (2014). Differential Longitudinal Changes in Cortical Thickness, Surface Area and Volume across the Adult Life Span: Regions of Accelerating and Decelerating Change. *J Neurosci*, 34(25), 8488-8498.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L. et Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging*, 25(2), 185-192.
- Terry, J. R., Anderson, C. et Horne, J. A. (2004). Nonlinear analysis of EEG during NREM sleep reveals changes in functional connectivity due to natural aging. *Hum Brain Mapp*, 23(2), 73-84.
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J. et Steriade, M. (2001). Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thalamus & Related Systems*, 1(01), 53-69.
- Tisserand, D. J., van Boxtel, M. P., Pruessner, J. C., Hofman, P., Evans, A. C. et Jolles, J. (2004). A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex*, 14(9), 966-973.
- Tononi, G. et Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34.
- van Coevorden, A., Mockel, J., Laurent, E., Kerkhofs, M., L'Hermite-Baleriaux, M., Decoster, C., Van Cauter, E. (1991). Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol*, 260(4 Pt 1), E651-661.
- Van Der Werf, Y. D., Tisserand, D. J., Visser, P. J., Hofman, P. A., Vuurman, E., Uylings, H. B. et Jolles, J. (2001). Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging. A magnetic

- resonance imaging-based volumetric analysis. *Brain Res Cogn Brain Res*, 11(3), 377-385.
- Vyazovskiy, V. V. et Harris, K. D. (2013). Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci*, 14(6), 443-451.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C. et Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344), 443-447.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865-878.
- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A. et Dijk, D. J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neurosci Lett*, 260(1), 29-32.
- Werk, C. M., Harbour, V. L. et Chapman, C. A. (2005). Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience*, 131(4), 793-800.
- Westoby, C. J., Mallen, C. D. et Thomas, E. (2009). Cognitive complaints in a general population of older adults: prevalence, association with pain and the influence of concurrent affective disorders. *Eur J Pain*, 13(9), 970-976.
- Wilhelm, I., Kurth, S., Ringli, M., Mouthon, A. L., Buchmann, A., Geiger, A., . . . Huber, R. (2014). Sleep slow-wave activity reveals developmental changes in experience-dependent plasticity. *J Neurosci*, 34(37), 12568-12575.
- Wilson, M. A. et McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.
- Wimmer, R. D., Astori, S., Bond, C. T., Rovo, Z., Chatton, J. Y., Adelman, J. P., Luthi, A. (2012). Sustaining sleep spindles through enhanced SK2-channel activity consolidates sleep and elevates arousal threshold. *J Neurosci*, 32(40), 13917-13928.

- Yang, G., Lai, C. S., Cichon, J., Ma, L., Li, W. et Gan, W. B. (2014). Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*, 344(6188), 1173-1178.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P. et Saletu, B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *J Sleep Res*, 6(3), 149-155.
- Ziegler, G., Dahnke, R., Jancke, L., Yotter, R. A., May, A. et Gaser, C. (2012). Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Hum Brain Mapp*, 33(10), 2377-2389.